

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DE
L'HYPEROXIE
SUR LA RÉTINE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 22 Décembre 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Monsieur André MASURE

Élève de l'École Nationale du Service de Santé Militaire

né le 14 Décembre 1940, à BREST (Finistère).



Imprimerie Maurice FABRE

14, Rue de la Favorite

LYON

1965

**contribution à l'étude de
l'hyperoxie sur la rétine**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'HYPEROXIE SUR LA RÉTINE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 22 Décembre 1965

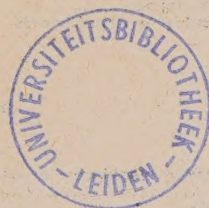
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Monsieur André MASURE

Élève de l'École Nationale du Service de Santé Militaire

né le 14 Décembre 1940, à BREST (Finistère).



Imprimerie Maurice FABRE
14, Rue de la Favorite
LYON

1965

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE, Membre de l'Institut — M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J.C. CIER — Assesseurs : MM. M. LEVRAT, L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL - LEPINE - TRILLAT - MOURIQUAND - GARIN - GATE - MARTIN
GABRIELLE - SANTY - DUCLOS - GUILLEMINET - HERMANN - ROCHET - POLLOSSON

PROFESSEURS

Clinique Urologique	MM. CIBERT	Pathologie chirurgicale	PEYCELON
Physique biologique	PONTHUS	Clinique médicale D	GIRARD Marcel
	(dét. à Beyrouth)	Pathologie médicale	VACHON
Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène mentale	DECHAUME	Physio-Pathologie des voies respirat.	GALY
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON	Radiologie	PAPILLON
Clinique médicale B	PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale Infantile et Hygiène du premier âge	JEUNE
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT	Thérapeutique	GONIN
Clinique médicale C	CROIZAT	Bactériologie	MONNET
Clinique chirurgicale A	MALLET-GUY	Physiologie et pathologie obstétricales	BANSILLON
Pharmacie galénique	REVOL	Physiologie B	CHATONNET
Clinique Obstétricale	PIGEAUD	Clinique endocrinologique	GUINET
Médecine du travail	BOURRET	Clinique de chirurgie orthopédique	TRILLAT
Clinique médicale A	LEVRAT	Clinique stomatologique	FREIDEL
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles	MARION Joseph
Botanique et cryptogamie	NETIEN	Matière médicale et législation pharmaceutique	DORCHE
Clinique chirurgicale C	BERTRAND	Histologie et embryologie	DUMONT Louis
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND	Chimie	PERROT
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON	Physiologie A	CIER J.F.
Médecine légale et déontologie	ROCHE	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	PERRIN J.
Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT	Clinique de chirurgie cardiaque	MICHAUD Pierre
Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audio-Phonologie	MOUNIER-KUHN	Clinique gynécologique	MATHIEU
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE	Biologie médicale et pharmacodynamie	FAUCON
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie	THIERS	Clinique des maladies infectieuses	BERTOYE
Clinique de pneumo-phthisologie	BRUN	Biochimie appliquée	VINCENT D.
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	CREYSSSEL	Pharmacodynamie	CIER André
Clinique carcinologique	DARGENT	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	X...
Anatomie pathologique	GUICHARD	Chimie biologique et médicale	X...
Pathologie générale et expérimentale	GIRARD Paul	Clinique médicale infantile B	X...
Anatomie	LATARJET	Clinique chirurgicale B	X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER	Clinique chirurgicale propédeutique	LIARAS
Neuro-Chirurgie	MANSUY	Neuro-Chirurgie	LECUIRE
Chimie générale et pharmaceutique	COLLET	Médecine générale	REVOL
Hygiène et climatologie	LACROIX	Thérapeutique chirurgicale	GOINARD
		Médecine générale	PONT Maurice
		Pathologie métabolique et rénale	TRAEGER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN	Chimie analytique	DE SOLLIERS
Anatomie pathologique	FEROLDI	Médecine générale	DESPIERRES
Physique biologique	MOREI	Parasitologie	GARIN
Botanique et Cryptogamie	ODDOUX	Médecine du travail	TOLOT
		Hygiène	THIVOLET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

Chimie biologique	MM. CREYSSSEL Roger	Dermatologie	COLOMB
Electro-Radiologie	PINET	Médecine générale	LAMBERT
Neuro-Psychiatrie	GUYOTAT	Médecine générale	FRIES
Chirurgie générale	DESCOTES	Pédiatrie	GILLY
Pathologie expérimentale	JOUVET	Médecine générale	ROBERT
Physique biologique	PEYRIN	Anatomie	BOUCHET
Anatomie pathologique	TOMMASI	Pédiatrie	BETHENOD
Electro-Radiologie	BUFFARD	Immunologie, Sérologie, Hématologie	GERMAIN
Médecine générale et thérapeutique	LEJEUNE	Pneumo-Phthisiologie	KALB
Stomatologie	DE MOURGUES F.	Pédiatrie	LARBRE
Maladies infectieuses	NAUSSAC	Chirurgie générale	SOUSTELLE
Chirurgie générale	REBOUILLAT	Médecine générale	VIALA
Pédiatrie	ROMAGNY	Bactériologie, Parasitologie, Virologie	VINCENT
Médecine générale	DELAHAYE	Médecine légale	COLIN
Anesthésiologie	DELEUZE	Chimie biologique	BERTRAND
Electro-Radiologie diagnostic et thérapeutique	GIRAUD	Histologie et Embryologie	GIROD
Anesthésiologie	MICHEL	Chimie biologique	GRAS
Pédiatrie et Puériculture	FRANÇOIS	Chimie analytique	MALLEIN
Chirurgie générale	MICHOULIER	Chirurgie générale	MARET
		Bactériologie	VIALIER-RAYNARD

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

Stomatologie	MM. FAYRE-GILLY		
Hygiène	RIFFAT	Pharmacie galénique	ROLLET
Physiologie	FLANDROIS	Bactériologie	FLEURETTE

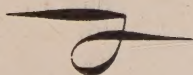
AGREGES EN EXERCICE

Chirurgie générale	MM. MARION Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie	GAILLARD
Ophthalmologie	BONAMOUR	Médecine générale	GARDE
Chirurgie générale	DE MOURGUES G.	Ophthalmologie	HUGONNIER
Médecine générale	DEVIC	Médecine générale	MORNEX
Obstétrique	DUMONT Martial	Chirurgie générale	MOUNIER-KUHN A.
Gynécologie	DURANT	Médecine générale	NORMAND
Chirurgie générale	FRANÇILLON	Médecine générale	PERRIN André
Chirurgie générale	SAUBIER	Stomatologie	DUMAS
Neuro-Psychiatrie	SCHOTT	Obstétrique	GARMIER
Neuro-Chirurgie	ALLEGRE	Médecine générale	NOEL
Electro-Radiologie	CHASSARD	Orthopédie	SCHNEPP
Orthopédie	FAYSSÉ	Gynécologie obstétricale	NOTTER

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. le Professeur PAUFIQUE

Assesseurs : MM. CHATONNET - DELEUZE - FROGET



A LA MEMOIRE DE MA MERE

En témoignage de tout ce que je lui
dois.

A MON PERE

Sa conscience fait honneur à notre
profession.

A MA FEMME

A MON FILS

A MON FRERE

A MES BEAUX-PARENTS

Qui m'ont accueilli comme un fils.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUFIQUE

Professeur de Clinique Ophtalmologique à la Faculté de Lyon

Nous le remercions très respectueusement de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider notre Jury.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHATONNET

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELEUZE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FROGET

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Ils ont bien voulu accepter de juger
notre travail. Qu'ils trouvent ici l'expres-
sion de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-GÉNÉRAL-INSPECTEUR BORON

*Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COLONEL GROSSETETE

*Bactériologiste des Hôpitaux des Armées
Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes
Sous-Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire*

A MONSIEUR LE MÉDECIN-LIEUTENANT-COLONEL PERDRIEL

Ophtalmologiste des Hôpitaux des Armées
Professeur Agrégé du Service de Santé des Armées

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de nos vifs remerciements, et le témoignage de notre profond respect.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-LIEUTENANT-COLONEL THALABARD

Ophtalmologiste des Hôpitaux des Armées
Chef du Service d'Ophtalmologie de l'Hôpital Militaire
d'Instruction Desgenettes

Il s'est intéressé à notre travail. Nous le remercions très vivement.

A NOS MAITRES
DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT AIDE
DANS L'ELABORATION DE CE TRAVAIL

AU PERSONNEL DU SERVICE D'OPHTALMOLOGIE DU C.P.E.M.P.N.
ET PLUS PARTICULIÈREMENT
A MESSIEURS PITOIS ET LEBLANC
QUI ONT GRANDEMENT COLLABORÉ A NOTRE EXPÉRIMENTATION.

AUX LABORATOIRES CHIBRET

Nous tenons à remercier particulièrement Monsieur le Directeur pour son accueil et l'intérêt qu'il a bien voulu prendre à la réalisation de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

PREAMBULE

Depuis sa découverte par PRIESTLEY en 1774, l'oxygène a joué un rôle de plus en plus grand dans l'évolution des techniques industrielles, de la thérapeutique, de la physiologie. Au siècle dernier, sur le plan médical, l'oxygène et son « corollaire a minima », l'aérothérapie, vont connaître un succès considérable, constituer une panacée. L'oxygène sera employé de toutes les façons possibles et imaginables, par inhalation, par injection sous-cutanée, hypodermique, intraveineuse, intra-artérielle, intrapéritonéale, pour ne citer que celles-là, avec parfois plus de succès sur le psychisme du thérapeute que sur l'état de son malade.

Cependant, à la fin du siècle, Paul BERT, puis LORRAIN-SMITH ont attaché leur nom aux effets nocifs de l'oxygène respiré à pression élevée. Les travaux ultérieurs de multiples chercheurs ont montré que si l'oxygène, inhalé à des pressions modérées, peut avoir un rôle très utile sur l'économie, aux fortes pressions il se révèle un corps toxique.

CHAPITRE II

INTRODUCTION

Tout d'abord, il faut définir l'hyperoxie : l'hyperoxie est l'étude des effets de la respiration d'oxygène à une pression partielle supérieure à celle que ce gaz a dans l'air. Par pression partielle d'un gaz dans un mélange gazeux, nous entendons la pression qu'aurait ce gaz s'il occupait à lui seul le volume du mélange. Ainsi l'oxygène

a dans l'air une pression partielle de $\frac{21 \times 760}{100} = 160$ mm Hg

au niveau de la mer. L'augmentation de la pression partielle de l'oxygène inspiré pourra se faire par inspiration d'air comprimé, d'oxygène pur, ou d'un mélange gazeux enrichi en oxygène. Ainsi, dans l'air comprimé à 10 atmosphères, l'oxygène a une pression partielle de $\frac{21 \times 7600}{100}$

$\frac{21 \times 7600}{100} = 1600$ mm Hg ; de l'oxygène pur à une pression de 1 atmosphère a une pression partielle de 760 mm Hg ; dans un mélange d'azote à 60 % et d'oxygène à 40 %, l'oxygène a une pression partielle de $\frac{40 \times 760}{100} = 304$ mm Hg.

L'utilisation d'oxygène à des pressions partielles plus élevées que la normale répond à plusieurs besoins nés soit de la physiologie (avec des application civiles ou militaires), soit de la thérapeutique, encore que ces deux chapitres s'intriquent.

1° Les accidents d'hyperoxie et les accidents dus à l'utilisation d'air comprimé en caissons étanches sont bien connus depuis les travaux de Paul BERT, publiés en 1878. Le premier, Paul BERT a rattaché les troubles, survenant lors du passage à l'air libre d'ouvriers ayant travaillé dans l'air comprimé, à la décompression trop rapide de l'azote emmagasiné dans leurs tissus et faisant irruption dans leur circulation sous forme de bulles, ayant tendance à dilacérer les tissus adipeux et à se bloquer au niveau des centres nerveux encéphaliques et médullaires. La solution thérapeutique était de recomprimer les patients, puis de les décompresser lentement par paliers successifs de façon à éviter la formation des bulles d'azote.

A l'heure actuelle les plongeurs militaires, contraints à la discrétion et dont les appareils ne doivent pas dégager de bulles révélatrices, sont tenus de respirer de l'oxygène en circuit fermé ; la profondeur de plongée est limitée à 7-8 mètres avec quelques pointes à 10 mètres, pour éviter l'apparition des convulsions. Nous rappellerons qu'à 7 mètres, la pression d'oxygène est égale à 1 atmosphère plus le poids de la colonne d'eau située au-dessus du plongeur, donc au total 1 kg 700 environ/cm².

Pour ce qui est des plongeurs utilisant de l'air comprimé de composition normale, la pression partielle de 1 kg 700 d'oxygène correspond à 10,6 atmosphères, soit 96 mètres de profondeur. En théorie donc on pourrait plonger à 96 mètres, mais en fait on est limité par ce que l'on appelle la narcose de l'azote.

2° A l'opposé, lors de la montée en altitude, il faut employer de l'oxygène pour corriger l'hypoxie de l'aviateur, évoluant dans un milieu de plus en plus pauvre en

oxygène. Le principe de la correction est de rétablir au niveau de l'alvéole pulmonaire la pression partielle de 100 mm Hg au niveau de la mer qu'y occupe l'oxygène. Théoriquement donc, il faudrait faire débiter dans le masque 110 litres d'oxygène à l'heure à 3.000 mètres, 300 litres à 10.000 mètres. Cependant, les besoins réels sont déjà supérieurs au repos et doivent au moins être doublés, car un aviateur doit fournir un certain travail, physique et intellectuel.

De plus, à mesure que l'altitude augmente, le risque des accidents de dysbarisme croît également pour devenir certain au-dessus de 9.000 mètres. Ce sont des accidents identiques aux accidents de décompression observés par Paul BERT : dégagement des gaz dissous dans l'organisme. En cas d'ascension lente, ces accidents ne sont pas à redouter, mais en cas d'ascension rapide, il se forme des bulles gazeuses : c'est l'aéro-embolisme. Pour éviter ce dysbarisme, on peut faire respirer, avant le départ, de l'oxygène pur, qui déplace et élimine l'azote pulmonaire et sanguin des cavités fermées (sinus, oreille moyenne), puis celui dissous dans les tissus. On estime qu'il n'est pas nécessaire de se débarrasser de tous les gaz inertes dissous, ce qui demanderait six heures, mais que 45 minutes d'inhalation d'oxygène pur donnent déjà des résultats satisfaisants.

En vol, rétablir dans la cabine la pression existant au niveau de la mer exposerait, en cas de rupture d'un élément de la cabine (hublot), à des décompressions explosives, comme on l'a vu dans les années 1953, lors des accidents survenus aux Comet De Havilland. C'est pourquoi, pour des avions militaires volant à haute altitude, possédant des cabines étanches, on rétablit une pression équivalant à celle de 9.000 mètres pour éviter le dysbarisme, soit à celle régnant à 12.000 mètres.

3° Du point de vue thérapeutique, l'utilisation de l'oxygénothérapie provient d'un besoin de suppléance, ou des

propriétés mécaniques du gaz, ou encore de ses propriétés antiseptiques et antibactériennes.

a) L'oxygénation provient d'un besoin de suppléance en ce sens qu'elle tend à rétablir l'hématose.

Dans la pratique médicale, l'oxygénothérapie est utilisée en premier lieu pour pallier les insuffisances respiratoire aiguës ou chroniques chaque fois qu'il n'existe pas de bloc alvéolo-capillaire où la perturbation porte électivement sur la diffusion de l'oxygène, comme on peut le voir dans certaines fibroses pulmonaires. Le critère d'emploi, dans les cas d'insuffisance respiratoire sans bloc alvéolo-capillaire sélectif, sera le coefficient de saturation de l'hémoglobine.

En second lieu, l'oxygénothérapie sera utilisée avec profit lors de cardiopathies entraînant une diminution de la saturation de l'hémoglobine, c'est-à-dire des cardiopathies cyanogènes ; de même l'oxygénothérapie est indiquée en cas de maladie coronarienne, visant à réduire l'anoxie dans le territoire ischémié, que ce soit dans l'infarctus où elle représente une indication majeure, ou dans l'angine d'effort où elle peut être un utile adjuvant.

Dans la pratique chirurgicale, l'oxygénothérapie du patient a d'abord permis la chirurgie à cœur fermé, puis, par la circulation extracorporelle associée à l'hypothermie et à des substances diminuant le métabolisme oxygéné, la chirurgie à cœur ouvert.

En obstétrique, l'oxygénothérapie doit être considérée à deux époques : pendant la grossesse et pendant le travail.

Pendant la grossesse, l'oxygénothérapie vise à pallier l'hypoxie fœtale provenant d'un état pathologique maternel, qu'il soit respiratoire, circulatoire ou toxique, ou plus spécifiquement gravidique, c'est-à-dire dans le cas de mauvaise implantation placentaire provoquant des hémorragies, de toxémie gravidique, ou d'immunisation liée au facteur rhésus.

Pendant le travail normal, il ne semble pas que l'oxygénothérapie ait à jouer un rôle sur le fœtus dont la première inspiration est provoquée par des alternances d'hypoxie et d'hyperoxie relative. Pendant le travail pathologique, où on peut craindre l'anoxie fœtale, il est légitime d'administrer de l'oxygène à la mère.

b) Par ses propriétés mécaniques entraînant une vasodilatation en aval, l'oxygène intra-artériel a repris de l'importance. Déjà utilisé au siècle dernier en vue d'assurer une meilleure hématose, au mépris des connaissances les plus élémentaires de la physiologie, ce mode d'utilisation semble donner de bons résultats dans le traitement des artériopathies des membres : l'injection lente (1 à 2 minutes) d'O₂ dans la fémorale détermine tout d'abord une vaso-constriction, puis, quelques minutes plus tard, une vasodilatation intense. Ce traitement semble être très efficace en cas de composante spasmodique marquée.

c) Déjà mis en évidence par Paul BERT, le rôle inhibiteur de l'O₂ sur le développement des micro-organismes sera utilisé avec profit dans le traitement des brûlures étendues, en plus de son rôle réanimatoire et asséchant.

Cette énumération, quelque sommaire et incomplète qu'elle soit, montre à quel point l'oxygène est utilisé en thérapeutique. Au siècle dernier, nous l'avons vu, ce gaz a connu une grande vogue. Mais déjà, à la fin du siècle, Paul BERT a mis en évidence les effets toxiques de l'oxygène inhalé sous forte pression ; en 1899, LORRAIN-SMITH a également montré que l'inhalation d'oxygène à des pressions n'excédant pas une atmosphère et pendant un assez grand laps de temps, entraînait des pneumonies. Dès lors l'oxygène subit l'attention de multiples biologistes et chercheurs. De nombreuses théories sur les mécanismes de la toxicité de l'oxygène se succèdent. Plus près de nous, l'utilisation de l'oxygénothérapie chez les prématurés de faible poids, à concentrations élevées et pendant plus de quatre

à cinq semaines, a provoqué dans des centres spécialisés l'apparition de fibroplasie rétrolentale, aboutissant à des cécités irréversibles. Nous reviendrons sur le mécanisme d'apparition de cette affection.

CHAPITRE III

ACTION DE L'HYPEROXIE SUR L'ORGANISME

Si les mécanismes d'action de l'O₂ restent encore imparfaitement élucidés, les conditions dans lesquelles l'inhalation d'O₂ peut devenir dangereuse, les facteurs modifiant cette toxicité et la symptomatologie de l'hyperoxie sont maintenant assez bien connus.

I. — CONDITIONS MODIFIANT LA TOXICITÉ DE L'OXYGÈNE

L'oxygène constitue 20 % de l'atmosphère normale, sa pression partielle est de $\frac{760 \times 20}{100} = 152$ mm Hg (voir p. 15).

Si la plupart des auteurs classent les accidents d'hyperoxie en deux catégories :

- liés à un taux d'O₂ allant jusqu'à 100 %,
- liés aux hautes pressions d'O₂,

cette classification est arbitraire car si la rapidité d'apparition des accidents est fonction de la pression de l'oxygène inhalé, on peut dire que la gravité de ces accidents et la survie du sujet dépendent également de la durée d'exposition à cette pression d'oxygène : un animal placé dans l'oxygène pur sous une pression de 10 atmosphères meurt presque

immédiatement, il survit 15 à 20 minutes sous 5 atmosphères. Sous 1 atmosphère d'O₂, le cobaye meurt environ en 70 heures, à 70 % il survit de 10 à 20 jours. On n'observe plus de troubles graves dans l'oxygène à 60 %. Chez l'homme, on admet généralement que l'oxygène respiré aux pressions inférieures à 0,6 atmosphère ne détermine pas d'effets toxiques décelables. C'est d'ailleurs le taux de pression d'O₂ qui existe dans les capsules spatiales des cosmonautes américains.

Certaines modifications physiques de l'atmosphère précipitent l'action de l'hyperoxie, comme l'élévation de la température et l'augmentation du degré d'humidité.

De même certaines variations de la composition chimique de l'O₂ respiré : la présence de gaz carbonique augmente la toxicité de l'O₂.

La toxicité de l'O₂ dépend également de facteurs individuels.

De plus, il semble que l'alimentation joue un rôle important.

II. — SYMPTOMATOLOGIE DE L'HYPEROXIE

a) *Signes généraux.*

Dès qu'un sujet est amené à respirer un air enrichi en O₂, il peut présenter quelques signes subjectifs généraux : gêne respiratoire ou douleur rétrosternale plus ou moins importante, sensation de brûlure pharyngée accompagnée de toux, des otalgies, des douleurs au niveau des sinus de la face, en même temps que s'installe une impression de fatigue ou lourdeur des membres.

Si la pression d'O₂ est assez forte, on voit apparaître des vertiges avec transpiration au niveau de la face, des douleurs articulaires ou musculaires.

Mécanisme de ces douleurs : certaines de ces douleurs peuvent s'expliquer soit par irritation des muqueuses, soit

par bronchoconstriction (GRANDPIERRE, Cl. FRANCK), soit encore par disparition de l'azote des cavités closes de l'organisme et des tissus, soit enfin, en cas de mauvaise perméabilité de la trompe d'Eustache et des ostia sinusiens, par une résorption extrêmement rapide de l'O₂ par les sinus de la face et l'oreille moyenne, si bien qu'on peut observer, d'après COMROE et DRIPPS, une rétraction du tympan.

b) Signes respiratoires.

Du point de vue rythmique, les modifications du rythme sont discutées, plus marquées cependant chez l'animal anesthésié qui présente un rythme ralenti ; cet effet, généralement fugace, est dans tous les cas suivis d'hyperventilation avec irrégularités rythmiques et dyspnée.

Du point de vue des échanges gazeux : pour des hyperoxies faibles, il y a peu de variation de la consommation d'O₂, parfois une augmentation ; pour des pressions d'O₂ importantes, la consommation diminue, et quant à la quantité de CO₂ rejetée, elle est très nettement diminuée en même temps que la tension alvéolaire de ce gaz. De plus, après une heure d'inhalation de 100 % d'O₂, la capacité vitale diminue, ainsi que l'a montré TABUSSE.

c) Troubles circulatoires.

Du point de vue du rythme et du débit, le ralentissement cardiaque est un phénomène net et constant, déjà signalé par Paul BERT, par PARKINSON, après respiration d'O₂ pur pendant 30 minutes à pression normale. Cependant BECKER-FREYSENG a signalé un cas de tachycardie paroxystique, GRANDPIERRE et TABUSSE ont noté l'apparition d'extrasystoles ventriculaires après 1 heure de respiration d'O₂ à pression normale. Débit cardiaque et débit systolique sont diminués. La tension artérielle baisse de façon discrète.

L'ECG, pour de fortes pressions, montre une diminution de l'onde P.

Au niveau des vaisseaux, on observe généralement une vaso-dilatation pulmonaire et une vaso-constriction coronaire et cérébrale. Ce qui est inconstant, car si l'O₂ exerce une action directe vaso-constrictive sur les vaisseaux, le sang sur-oxygéné, agissant au niveau des zones chimiquement sensibles sinocarotidiennes et aortique, provoque une vaso-dilatation réflexe.

d) Troubles sanguins.

La masse sanguine augmente légèrement mais de façon constante dès la première heure d'inhalation d'oxygène pur. On observe une diminution importante des globules rouges chez le rat : 1 million à la première heure, 3 millions à la troisième heure ; à partir du 2^e jour, le nombre des globules rouges s'accroît pour dépasser de 50 % le chiffre normal au moment de la mort de l'animal. Peut-être peut-on invoquer une diminution de l'hématopoïèse. Chez l'homme, les travaux sur ce point ne concordent pas.

On constate également de nombreuses variations des constituants chimiques du sang :

- les protides diminuent légèrement ;
- le chlore diminue légèrement ;
- la glycémie diminue légèrement ;
- l'azotémie augmente progressivement.

Les modifications des gaz du sang sont intéressantes à connaître :

Pour l'O₂ : au début de l'hyperoxie la quantité d'O₂ totale augmente par saturation à 100 % de l'O₂ et par augmentation de l'O₂ dissous. A mesure que l'hyperoxie se prolonge, il semble que la quantité totale d'O₂ du sang diminue.

En ce qui concerne le taux de CO₂, GRANDPIERRE et BINET ont constaté qu'il diminuait légèrement dans le sang veineux dès la première heure d'inhalation d'oxygène à 100 % : par la suite le CO₂ total augmente dans le sang veineux et surtout artériel.

Quant à l'N2, il diminue rapidement et finit par disparaître.

e) Troubles neuromusculaires.

Ce furent les premiers connus et décrits par Paul BERT.

Pour de faibles pressions d'O2, on observe de la maladresse dans les mouvements, des fasciculations de certains muscles, puis des contractions ou secousses des membres par intermittence. On a signalé des modifications chronaxiques des nerfs et des muscles, et TABUSSE a confirmé l'activation du rythme α de l'EEG.

Pour des pressions de plusieurs atmosphères apparaissent des crises convulsives persistant environ 2 minutes et avec perte de connaissance ; les crises se succèdent et aboutissent au coma et à la mort. A l'EEG, en période de crise, on ne voit pas de complexes pointe-onde comme dans la crise épileptique. Si le sujet est soustrait à l'hyperoxie, le retour à la conscience se produit après une période de confusion mentale, et est suivi de céphalées plus ou moins durables.

f) Signes cérébraux.

On observe un certain déficit intellectuel : si certains auteurs ont signalé une augmentation de l'activité psychique au début de l'inhalation d'O2, d'autres au contraire ont observé de la somnolence. Dernièrement, BINET et coll. ont constaté sur des étudiants une diminution des facultés intellectuelles de 5 à 25 minutes après le début de l'inhalation d'O2.

Lorsque l'O2 est inhalé en surpression, on observe des troubles du jugement, des périodes d'angoisse, de tristesse avec parfois terreurs aiguës alternant avec des phases d'indifférence et de somnolence.

g) Troubles sensoriels.

On a signalé de nombreux troubles sensoriels au cours de l'hyperoxie : anomalies du goût, hallucinations auditives et visuelles.

III. — ASPECTS PARTICULIERS DE L'INTOXICATION PAR L'O₂

Dans certains cas, l'intoxication par l'O₂ peut se manifester sous des formes différentes.

a) *Expositions courtes mais répétées.*

Les travaux de BINET et BOCHET montrent que l'adaptation semble possible.

Par contre, OZORIO DE ALMEIDA pense plutôt à une sensibilisation à l'oxygène. De même, GRANDPIERRE et CHOME concluent à une sensibilisation.

b) *Effet off.*

Chez un sujet en état d'hyperoxie, le retour à l'air libre peut provoquer des troubles, il peut présenter des malaises, vomissements et syncopes ; ces états sont transitoires et disparaissent en quelques minutes. Cet effet peut s'expliquer selon DICKENS par l'augmentation du CO₂ pendant l'hyperoxie et par la brusque diminution de la pression partielle d'O₂ rendant impossible pour quelque temps les oxydations cellulaires.

c) *Effet paradoxal de l'O₂.*

Si à un sujet souffrant d'anoxémie on donne brusquement de l'oxygène, et même en respirant l'air libre, il apparaît des phénomènes groupés sous le nom d'« effet paradoxal de l'O₂ » : chez l'animal on observe une apnée de durée variable ; chez l'homme, ce phénomène d'apnée s'observe également avec, de plus, une hypotension artérielle passagère, des perturbations neuromusculaires et des troubles des fonctions supérieures. Le mécanisme, très controversé, semble dû à l'effet d'une réoxygénation massive sur un animal dont les centres respiratoires sont sensibles à l'hypoxie seulement, l'anoxémie par hyperventilation s'accompagnant d'une hypocapnie. C'est pourquoi en réanimation chez des insuffisants respiratoires chroniques, la plupart des auteurs recommandent une réoxygénation progressive.

Quels sont les mécanismes de la toxicité de l'hyperoxie ?

La multiplicité des solutions proposées montre bien que l'unanimité ne s'est pas faite, et aussi qu'interviennent de multiples facteurs. Parmi ces solutions :

1° Certaines font intervenir des modifications de transport du gaz carbonique et de pH sanguins : pour GESELL, dont les travaux ont été repris par BEAN, la toxicité est due à l'accumulation du gaz carbonique dans les tissus avec augmentation de l'acidité du sang veineux. Cette accumulation, retrouvée expérimentalement, ralentirait alors la consommation d'oxygène.

2° Pour d'autres, l'accumulation de gaz carbonique dans le cerveau provoquerait les crises convulsives, par l'intermédiaire d'une baisse de pH. Grâce à des électrodes intracrâniennes sur des chats anesthésiés et soumis à 6 atmosphères d'O₂, PEROT et coll. ont obtenu des baisses de pH allant de 0,25 à 0,50 unité environ.

3° Pour DAUTREBANDE et HALDANE, les accidents de l'hyperoxie seraient dus à une vaso-constriction cérébrale intense. Ultérieurement, LAMBERTSEN et coll., en 1953, ont montré que, chez l'homme, l'exposition à 3,5 atmosphères d'oxygène provoque une diminution du débit sanguin cérébral de 25 %.

4° On a également invoqué, pour expliquer les crises hyperoxiques, une inhibition de la mono-amino-oxydase par de hautes pressions d'oxygène. Ce processus aboutirait à une activation cellulaire qui déclencherait les crises.

5° On a également pensé que le pouvoir toxique de l'oxygène provenait de l'inactivation de systèmes enzymatiques. Pour HAUGAARD il s'agit d'une « inhibition enzymatique

subaiguë » ; en conclusion de ses expériences faites in vitro, il met en relief quatre points parmi lesquels :

— « dans une série d'enzymes, ceux qui contiennent des groupes sulfhydriles sont inactivés par l'oxygène ;

— inversement l'inactivation par l'oxygène est une propriété générale des enzymes sulfhydriles ».

6° Au niveau du poumon, les lésions produites par une inhalation prolongée d'O₂ à 100 % seraient probablement dues à des réactions de l'hypophyse et du système neuro-végétatif. GRANDPIERRE a montré que les « substances ganglioplégiques comme le tétraéthylammonium empêchent en grande partie les lésions de se produire » et qu'« il en est de même, plus nettement encore de la chlorpromazine qui, douée de propriétés neuroplégiques, inhibe la réaction hypophysaire transmise par voie nerveuse ».

7° A l'heure actuelle, pour GERSHMAN, la toxicité de l'oxygène provient de l'existence de radicaux libres oxydants. Un radical libre est caractérisé par la présence d'un électron célibataire. L'oxygène présente deux électrons célibataires et est doué de propriétés paramagnétiques. Selon la théorie de MICHAELIS, l'oxygène moléculaire peut se réduire en acceptant seulement un électron à la fois, ce qui aboutit à la formation de radicaux libres instables et emmagasinant une énergie considérable. Une fois formés, ils peuvent donner lieu à des réactions en chaîne non spécifiques. Des augmentations des concentrations de radicaux libres organiques peuvent provoquer une formation accrue de peroxydes organiques. Or, l'existence de radicaux libres dans des systèmes biologiques a été démontrée par la spectrographie de la résonance du spin électronique (electron spin resonance), et certains de ces radicaux libres biologiques peuvent être largement immobiles dans la cellule. Toute forme d'énergie biologique emmagasinée tendrait à se dissiper, donnant lieu à la destruction tissulaire et éventuellement à la mort de l'organisme. La théorie de

R. GERSHMAN sur la toxicité de l'oxygène met en relief la similitude entre les effets de destruction biologique des rayons X et de l'O₂ : les rayons X potentialisent l'influence de l'oxygène par atteinte des défenses anti-oxydantes, par l'intermédiaire de réactions de radicaux libres (GILBERT). Expérimentalement, la vitamine E, qui empêche la peroxydation des lipides, s'est révélée jouer un rôle fondamental en empêchant l'apparition d'anémie hémolytique et des convulsions chez des souris exposées à de hautes pressions d'oxygène (KANN, MENGEL et coll.).

En France, cette théorie a été reprise par LABORIT pour qui l'élévation de la concentration biologique en radicaux libres provoque une élévation du potentiel d'oxydo-réduction cellulaire. Au niveau de la cellule nerveuse, les crises hyperoxiques proviendraient d'une dépolarisation neuronale, « due à une fuite du potassium intracellulaire et à l'absence de sa réintégration ». Pour LABORIT également cette théorie expliquerait le vieillissement biologique par des modifications de la structure des membranes cellulaires, dont l'arrangement spatial serait modifié par l'apparition de lipoperoxydes.

CHAPITRE IV

OXYGENE ET VISION

Nous venons de décrire sommairement les effets de l'hyperoxie sur l'organisme, et les différentes théories expliquant ces effets. Au niveau des appareils sensitifs, l'œil est touché en premier, et la raison en serait, d'après BEEHLER, que le rapport des pressions partielles d'oxygène $\frac{\text{en hyperoxie}}{\text{en normoxie}}$; égal à 2,1-2,3 pour les tissus, (CATER and SILVER), serait de 2,6 à 3,4 pour l'œil (HEALD and LANGHAM, KRAUSE and GOREN).

La physiologie de l'oxygène au niveau de l'œil a été très étudiée. Nous empruntons à BEEHLER les faits et chiffres suivants :

— Au niveau de l'humeur aqueuse, la tension d'oxygène est de 48 mm Hg chez l'animal anesthésié, de 53 mm chez l'animal conscient. Cette pression s'élève à 131 mm si l'animal respirant de l'air normal est placé dans de l'oxygène pur à pression atmosphérique, entre 130 et 165 mm si l'animal placé dans l'air respire de l'oxygène à 1 atmosphère.

— Au niveau du vitré, dans des conditions atmosphériques normales, la pression de l'oxygène est de 53 mm Hg

chez le chat, s'élevant à 177 mm Hg lorsque l'animal est placé dans un environnement d'oxygène pur. PATZ a mesuré la tension d'oxygène à la surface de la rétine chez le chat adulte après occlusion de l'artère centrale de la rétine par photocoagulation : la tension d'oxygène tombait aux alentours de 0 et remontait de façon appréciable en faisant respirer à l'animal de l'oxygène à 100 % ; cette donnée aboutit à des applications cliniques évidentes.

— Au niveau des vaisseaux rétiniens : après ROSENTHAL (1939), CUSICK et coll. ont mesuré en 1940 le calibre des vaisseaux rétiniens après avoir fait respirer de l'oxygène à 760 mm Hg pendant 30 minutes : ils ont observé une diminution de calibre se situant entre 10,5 et 37 % pour les artérioles, entre 16,2 et 37 % pour les veines. Malgré ces réductions, la couleur du sang veineux devenait approximativement la même que celle du sang artériolaire. Ceci indique que, malgré cette constriction, les tissus reçoivent cependant une plus grande quantité d'oxygène. Travaux confirmés par ceux de DUGUET et coll. en 1947.

— Au niveau de la cornée et de la conjonctive : on admet que l'épithélium cornéen utilise l'oxygène atmosphérique. Cependant, BAKKER, expérimentant sur des rats intubés, enfermés dans des chambres closes, les soumet à de fortes concentrations d'azote : la cornée demeure normale, ce qui montre qu'elle ne nécessite pas l'oxygène ambiant pour sa nutrition.

Après ce rappel, nous étudierons les effets de l'hyperoxie au niveau de l'appareil oculaire :

A) SUR L'ŒIL ADULTE.

1° CHEZ L'HOMME : selon les conditions de pression et de durée, des effets diamétralement opposés ont pu être obtenus :

Effets nocifs. — Ce chapitre doit être subdivisé en deux, selon que l'on envisage l'hyperoxie chronique ou l'hyperoxie aiguë. En fait, chez l'homme, il n'existe pas de donnée concernant l'hyperoxie chronique, les conditions habituelles d'utilisation de l'oxygène ne s'y prêtant pas encore. Cependant, avec l'avènement de l'ère spatiale, il se peut que ce problème prenne de l'importance.

Nous sommes donc amenés à étudier les effets de l'hyperoxie aiguë. Si la plupart des auteurs s'accordent pour écrire qu'une hyperoxie brève à pression atmosphérique normale n'a pas d'effet significatif sur la vision, CARLI cependant, expérimentant sur des masques inhalateurs à oxygène destinés aux aviateurs, note que l'augmentation de la concentration d'oxygène dans le mélange gazeux inhalé provoque une diminution de la valeur de la vision nocturne. Cette conclusion s'inscrit d'ailleurs en opposition avec le fait que la vision nocturne des aviateurs est améliorée par l'inhalation d'oxygène.

A de plus hautes pressions, il n'en est pas de même et il existe de notables modifications : c'est ainsi que BEHNKE en 1935, faisant respirer de l'oxygène pur à 3 atmosphères chez quatre sujets jeunes en bonne santé, constate au niveau de l'œil les faits suivants chez l'un des sujets :

Temps d'exposition	% décroissance A.V.	Temps d'apparition de la post-image négative en secondes
1 h	3 %	7
1 h 30	10 %	16
2 h	20 %	16
2 h 30	25 %	18
3 h	26 %	18
3 h 30	60 %	20
Après 12' de retour à l'air normal	40 %	7

Chez l'ensemble des sujets, pendant les trois premières heures, dilatation des pupilles, diminution de l'acuité visuelle de 25 %. Pendant la quatrième heure, contraction progressive du champ visuel avec rétrécissement concentrique jusqu'à 10° ; diminution de la vision centrale des formes et des couleurs. Deux des quatre sujets ne reconnurent pas les couleurs rouge et verte. A la fin de l'expérience, les choses sont rentrées progressivement dans l'ordre, et les champs visuels redevenus normaux en une heure.

Pour BEHNKE, des hommes en bonne santé peuvent respirer de l'oxygène pur à 3 atmosphères pendant trois heures ; pendant la quatrième heure, contraction du champ visuel avec dilatation de la pupille et diminution de la vision centrale sont le critère le plus constant de la toxicité de l'oxygène, et annoncent le collapsus cardiovasculaire.

Ces dernières années, PERDRIEL et CRETON ont constaté, sur cinq pilotes d'avions à réaction, l'existence d'une fine lésion hémorragique annulaire, circonscrivant la fovéa ; l'atteinte était le plus souvent bilatérale et n'entraînait qu'une légère altération du pouvoir séparateur. L'examen biomicroscopique leur a permis de la supposer placée au niveau des couches externes de la rétine ou des éléments superficiels de la choroïde.

Du point de vue étiologique, en tenant compte des conditions spéciales où sont placés ces pilotes, les auteurs, après avoir éliminé les accélérations négatives et positives, l'anoxie, s'attachent à démontrer le rôle direct de l'hyperoxie. Tout d'abord, l'oxygène agirait au niveau de la macula parce que sa vascularisation conserve une structure embryonnaire. Ensuite, ces pilotes ont eu recours à des hyperoxygénations parfois assez prolongées, pouvant succéder à des périodes d'anoxie relative. Ce mécanisme paraît analogue à celui qui se produit chez le nouveau-né après un accouchement difficile : après une anoxie relative se produit, dès les premiers mouvements respiratoires, une

réoxygénation très brutale. Or, dans ces cas, il peut se produire des hémorragies dont les aspects séméiologiques sont similaires.

Des observations identiques ont également été signalées chez certains aviateurs étrangers.

Il nous a été rapporté, survenu en 1959 après un mois d'utilisation d'oxygène à 100 % pendant quelques heures par jour chez un aviateur belge, un cas de décollement rétinien. Il n'y a pas eu d'investigation du côté de l'hyperoxie, le problème étant peu connu à l'époque, si bien que l'on ne peut rien affirmer.

Effets bénéfiques. — Certains auteurs ont constaté l'apparition d'effets bénéfiques sous l'influence de l'hyperoxie :

— ROSENTHAL, en 1939, faisant respirer de l'oxygène pur par cathéter ou par masque, obtient un rétrécissement de l'angioscotome ; la cessation de l'hyperoxie en entraîne l'élargissement temporaire.

— BIETTI, en 1953, a notamment observé, après respiration d'oxygène à 760 mm Hg à la pression atmosphérique, pendant 10 minutes, les effets suivants :

— Augmentation du champ visuel :

— augmentation du champ visuel de 1 à 3 % chez le sujet normal ;

— contraction des scotomes et parfois disparition s'ils sont modestes. Des résultats favorables sont observés dans le glaucome, lorsque la tension intra-oculaire est peu élevée, ou après régularisation de la tension par une thérapeutique médicamenteuse ou chirurgicale.

Ces améliorations sont transitoires.

— Effets sur l'acuité visuelle centrale : les auteurs ont obtenu des résultats particulièrement favorables dans

les amblyopies toxiques, dans certaines dégénérescences maculaires et chorioretinites circonscrites ; la vision serait alors parfois améliorée de 3/10.

— Effets sur le sens lumineux : si le trouble est lié à une augmentation de la tension oculaire de valeur modérée, l'amélioration est notable mais transitoire.

Pour BIETTI, les effets de l'oxygène sont particulièrement remarquables sur les fonctions altérées par une augmentation modérée de la tension oculaire, que cette dernière soit pathologique ou obtenue par compression modérée du globe. L'augmentation de la pression intra-oculaire provoquerait une anoxie du tissu rétinien par ischémie. L'inhalation d'oxygène interviendrait à ce niveau pour assurer une meilleure oxygénation, soit par augmentation de la saturation de l'hémoglobine ou par dissolution, soit encore par vaso-dilatation démontrée à ces conditions de pression et de durée par FERRARIS DE GASPARE et BOLES.

— PATZ, ayant constaté par des études sur la fibroplastie rétrolentale, la production de phénomènes analogues à ceux de l'occlusion de l'artère rétinienne avec persistance des vaisseaux de la choroïde, s'est aperçu que chez certains animaux les rétines apparaissaient comme normales. Il en a déduit que se produisait, sous l'influence de l'hyperoxie, une diffusion accrue d'oxygène de la choroïde vers les couches les plus internes de la rétine. Des mesures directes par l'électrode à oxygène l'ont confirmé chez des chats adultes. En 1955, des expérimentations chez le rat adulte, dont la vascularisation rétinienne est analogue à celle de l'homme, ont montré une protection transitoire de 18 heures environ après occlusion diathermique ou mécanique de l'artère rétinienne. Chez l'homme, dans deux cas d'occlusion de l'artère centrale vus précocement, une hyperoxie à 100 % pratiquée avant la mise en route d'un traitement classique, a amené une amélioration spectaculaire ; dans deux cas vus tardivement, l'oxygénothérapie n'a eu aucun effet.

— ROKITSKAYA, en 1958, a montré que sur huit malades atteints d'hypertension et présentant des troubles de l'adaptation à l'obscurité, une seule injection d'oxygène sous-conjonctivale a provoqué une amélioration du seuil lumineux sur l'œil adapté à l'obscurité.

Un traitement constitué de 15 à 20 injections d'oxygène sous-conjonctivales et de 300 à 500 cc sous-cutanés a été donné à 18 malades, dont 13 ont montré une amélioration de l'acuité visuelle, un élargissement du champ visuel, une augmentation de la résorption des hémorragies rétinienne.

— OKHRIMENKO, en 1962, a obtenu par l'utilisation de hautes pression d'oxygène des résultats satisfaisants dans bon nombre d'altérations oculaires, sauf dans la cataracte.

2° CHEZ L'ANIMAL : si l'oxygène, comme nous le verrons plus loin, se révèle comme un corps toxique au niveau des yeux immatures, des études récentes ont montré qu'il n'était pas sans action sur le système visuel d'animaux adultes.

BEEHLER et coll., en 1963, ont exposé des chiens adultes, en bonne santé, à des concentrations d'oxygène de 90 à 100 % et de 80 à 90 % à pression atmosphérique, soit respectivement de 680 à 760 mm Hg et de 610 à 680 mm Hg, selon les schémas suivants : le groupe I était exposé à 90-100 % d'oxygène pour une moyenne de 72 heures et de façon continue ; le groupe II se composait d'animaux exposés à 90-100 % d'oxygène pour une moyenne de 85 heures, mais pouvait respirer l'oxygène ambiant pendant une ou deux heures par jour, le groupe III se composait d'un seul animal exposé à 80-90 % d'oxygène pendant 236 heures, mais pouvait également respirer de l'oxygène ambiant pendant une à deux heures par jour.

Les résultats ont été les suivants :

— Dans le groupe I, tous les animaux sont morts soit pendant l'expérimentation, soit peu après par complica-

tions pulmonaires. Néanmoins, 50 % des animaux présentaient d'importantes lésions oculaires avec en particulier un décollement bilatéral de la rétine, confirmé par des coupes histologiques.

— Dans le groupe II, 50 % des animaux ont survécu, et 83 % ont présenté des altérations significatives : décollements, hypotonie. Les décollements, toujours étendus, intéressaient de larges fragments de rétine du tapès, mais aussi extra-tapétienne. Dans les cas où les animaux ont survécu, la rétine s'est réappliquée et la tension oculaire normale s'est rétablie en une semaine. Cependant, des coupes ont montré une dégénérescence de la couche des cellules visuelles.

— L'animal constituant le groupe III a présenté une chute de la tension intra-oculaire ; il n'y a pas eu de décollement de rétine ; mais quatre jours après le retour à l'air, il s'est produit un iritis très important, avec un caillot fibrineux situé derrière la cornée.

On pourrait penser que ces altérations oculaires, et particulièrement les décollements, pourraient provenir de mécanismes toxiques analogues à ceux que produit l'hydroxypyridinethione, agent chélateur du zinc, contenu en grosses quantités dans le tapès chez le chien. Dans le cas présent, selon les auteurs, les décollements n'ont pas commencé de façon particulière par le tapès, et le mécanisme demeure inconnu.

NOELL a observé la dégénérescence des cellules visuelles et l'atrophie de la couche des noyaux chez des lapins exposés à de hautes pressions partielles d'oxygène, mais n'a pas observé de décollement rétinien, et a attribué ces altérations à un empoisonnement métabolique des cellules identique à celui produit par le mono-iodacétate.

A) SUR L'ŒIL IMMATURE.

Nous abordons à présent le problème de la fibroplasie rétrolentale (FRL), et les études ultérieures sur l'action de l'oxygène au niveau des yeux de jeunes animaux.

1° Signalée et rattachée à la prématurité par TERRY, en 1942, la FRL a pris une extension croissante, et a attiré l'attention de très nombreux ophtalmologistes.

KINSEY et ZACHARIAS ont, en 1949, étudié le phénomène à l'hôpital de Boston et noté que, si entre 1938 et 1943 le pourcentage de FRL n'était que de 1 %, entre 1943 et 1947 il s'élevait à 20 % des prématurés. Ils ont établi une corrélation entre FRL et les facteurs suivants : parité, utilisation de vitamines liposolubles en solution aqueuse, et de fer.

Ce n'est que quelques années plus tard, vers 1951-1952, que les auteurs ont établi un rapport entre la FRL et l'administration d'oxygène, après que l'on ait observé une vaso-constriction rétinienne chez le prématuré (LAMOTTE 1951, PATZ et coll. 1952, HUGGERT 1953) soumis à l'hyperoxie.

HUGGERT, en 1953, établit plus nettement la relation entre FRL et oxygénothérapie, et émet l'hypothèse, reprise par BEDROSSIAN, que cette affection peut être liée à la cessation brutale de l'oxygénothérapie. Le traitement semblait donc exiger la remise de l'enfant dans un milieu suroxygéné.

En 1956, KINSEY a publié une étude coopérative très complète sur la FRL et l'utilisation de l'oxygène. Il s'agit d'une expérience clinique ayant duré un an, et ayant porté sur 786 prématurés pesant 1.500 g ou moins, divisés en deux groupes 48 heures après leur naissance : pendant les trois premiers mois, 1/3 était soumis à une oxygénation de routine de moins de 50 % pendant quatre semaines, et les deux autres tiers recevaient de l'oxygène à différentes concentrations selon l'avis des pédiatres et pour surmonter des

troubles cliniques. Après les trois mois, tous les enfants ayant survécu 48 heures sont entrés dans le second groupe. Cinquante-trois enfants du premier groupe et 533 du second ont été suivis assez longtemps pour permettre le diagnostic. Les résultats de cette expérimentation ont été les suivants :

1° Oxygène et mortalité : il n'y a pas eu de différence significative dans les deux groupes, ce qui confirme les résultats de HUGGERT, et explique l'abandon du premier groupe après trois mois.

2° Le taux des formes actives de FRL a été, dans le premier groupe, approximativement le double de celui du deuxième groupe. Le taux des formes cicatricielles a été trois fois et demie plus élevé dans le premier groupe.

3° Le taux des formes actives et cicatricielles a été moindre pour les enfants de naissance simple que pour les enfants de naissance multiple, dans le rapport de 1/3. Pour l'auteur, l'explication semble en être l'abaissement in utero de la saturation de l'hémoglobine, ce qui provoquerait une augmentation de la vulnérabilité de la rétine à l'action de l'hyperoxie.

4° Etat de santé : les enfants considérés dans cette expérimentation comme « bien portants » du groupe de routine ont présenté deux fois plus de formes cicatricielles que les enfants « mal portants » du second groupe, soumis cependant à une oxygénation de même durée, mais à des concentrations moins importantes, 40 % au lieu de 54 %.

5° Le taux des formes actives et cicatricielles a augmenté rapidement avec la durée d'exposition à l'oxygène.

6° Le taux des formes cicatricielles, la plupart du temps, n'a pas dépendu de la concentration d'oxygène chez les enfants « uniques ». Pour les enfants « multiples », le taux a augmenté pour des périodes d'oxygénation de 12 jours, s'il n'y a pas eu de différence appréciable pour de courtes périodes.

7° Poids : le taux de FRL cicatricielle a été inversement proportionnel au poids à la naissance.

8° Le taux de FRL cicatricielle dans le groupe qui n'a pas reçu d'oxygène a été de 1/112, et ce seul cas avait reçu de l'oxygène dans les 48 heures qui ont précédé l'expérimentation.

9° Régression de la FRL : KINSEY a observé ultérieurement une régression des formes actives 1 et 2 survenant dans 90 % des cas chez les enfants « uniques », moins fréquemment pour les formes 4 et 5 chez ces mêmes enfants. Chez les enfants « multiples », la régression était relativement rare.

10° L'âge des enfants à la déclaration de la FRL a augmenté avec la durée d'exposition à l'oxygène, particulièrement pour de longues périodes.

Des études histologiques faites par ASHTON, en 1954, ont montré que l'altération primordiale est angioblastique et se présente comme une excroissance des vaisseaux rétiens. L'anomalie histologique la plus précocement distinguée comme processus pathologique est une prolifération excessive, au niveau des couches internes de la rétine, de néo-tissu vasculaire qui franchit la limitante interne. Ce tissu rampe ensuite entre la rétine et la membrane hyaloïde, puis envahit le vitré. Des protéines transsudent à travers la rétine et le vitré. La rétine œdématisée se tord puis se détache et le tissu fibrovasculaire vient s'appliquer contre la face postérieure du cristallin où il s'organise ultérieurement en une membrane rétrolentale dense et fibreuse. Pour ASHTON, cette prolifération angioblastique est formée de cellules mésenchymateuses provenant des parois mésodermiques de l'artère hyaloïde, et qui s'organisent en cordons précurseurs du système vasculaire rétinien. REESE, en 1952, ayant signalé une certaine activité angioblastique à la limite du normal et du pathologique survenant chez le prématuré, ASHTON a classé les formes actives de FRL en trois stades, d'après les altérations histologiques :

I : prolifération de tissu vaso-formatif consistant en cellules endothéliales et mésenchymateuses dans les cou-

ches internes de la rétine, avec précoce irruption du tissu à travers la limitante interne dans le vitré ;

II : début de décollement, extension du tissu fibrovasculaire dans le vitré et formation de plages fibreuses ;

III : décollement total et formation d'une membrane rétrolentale dense et fibreuse, suivie d'atrophie.

Actuellement la classification est plutôt basée sur des critères ophtalmoscopiques, et la plupart des auteurs décrivent cinq stades. Telle est la description qu'en a donnée DESVIGNES :

I : les vaisseaux, artères et veines, se dilatent et deviennent très sinueux, d'abord à la périphérie rétinienne où apparaissent des néo-vaisseaux d'aspect angiomateux ;

II : il apparaît de l'œdème rétinien surtout périphérique, blanc-jaunâtre, accompagné souvent d'hémorragies ;

III : apparition de décollement périphérique en secteur ;

IV : décollement rétinien annulaire ;

V : décollement rétinien total avec organisation du vitré formant un rideau blanc derrière le cristallin.

Dans les trois premiers stades, l'évolution se fait vers la régression en un à deux mois avec quelques cicatrices pigmentées périphériques. Sinon on aboutit à la cécité complète unie ou bilatérale avec microphthalmie et atrophie du globe.

2° EFFETS DE L'OXYGÈNE SUR LES ANIMAUX. L'étude de ces effets a été entreprise dans le but d'élucider la pathogénie et l'étiologie de la FRL, par analogie entre le développement rétinien du prématuré, et celui de certains animaux. Une fois, en effet, le rôle nocif de l'oxygène supposé, des théories contradictoires ont tenté d'expliquer la pathogénie et l'étiologie de la fibroplasie rétrolentale : anoxie, effets directement toxiques de l'hyperoxie, anoxie relative succédant à l'hyperoxie ou encore l'oxygène n'étant pas le seul facteur en cause.

GERSHMAN et coll. ont montré, en 1954, que les souriceaux nouveau-nés, dont la rétine d'après MICHAELSON, a le même développement que le fœtus humain de quatre mois, sont de moins en moins sensibles à l'hyperoxie à mesure que leur âge croît. Les lésions produites, à la suite d'exposition continue à 65-75 % d'oxygène avec moins de 1,5 % de gaz carbonique, ont évoqué, par certains de leurs aspects, la fibroplasie rétrolentale chez l'homme :

Age à l'exposition	Jours d'exposition	Nombre d'animaux	Nombre d'animaux atteints
Nés dans l'oxygène	7-9	14	14
12-36 h	7-10	11	10
12-36 h	15-18	9	9
12 h	30-64	13	9
48 h	20	4	1
7 jours	5	9	0

Ils ont conclu que l'hyperoxie pourrait jouer un rôle dans le développement de la fibroplasie rétrolentale.

Pour mieux connaître le phénomène, ASHTON et coll., en 1954, ont étudié les effets de différentes concentrations d'oxygène sur des chatons nouveau-nés, dont la vascularisation rétinienne à terme et pendant les trois semaines qui suivent est identique à celle du bébé prématuré, comme l'ont montré ASHTON et MICHAELSON. L'observation s'est faite par coupes histologiques après injection d'encre de chine. Les modalités ont été les suivantes : les auteurs ont étudié 121 chatons soumis à des concentrations d'oxygène de 70-80 %, 45-55 %, 35-45 %, 25 à 35 %, pendant 3 à 7, 8 à 14, 15 à 21, 22 jours et plus, à partir de l'âge de 1 à 7, 8 à 14, 15 à 21, 22 jours et plus ; les effets oblitératifs recherchés par l'expérimentation ont été notés comme totaux (+++), sévères (+++), modérés (++), faibles (+), douteux (±) et nuls (0).

Les résultats sont divisés en :

1° Effets de vaso-oblitération : de hautes concentrations d'oxygène à la pression atmosphérique peuvent oblitérer les vaisseaux de la rétine en voie de développement du chaton. Dans certaines conditions l'oblitération a été partielle, dans d'autres elle a été totale. Dans les mêmes conditions d'expérimentation, les mêmes résultats ont été obtenus avec une régularité remarquable. Le même processus, en moins marqué, a été retrouvé sur le jeune lapin et sur le raton. Les colorations ont montré que l'oblitération commençait par les artérioles et la partie artériolaire du lit capillaire. Sur d'autres organes, en particulier le cerveau, il n'y a pas eu d'oblitération.

La sévérité de la vaso-oblitération s'est montrée proportionnelle à la durée d'exposition, à la concentration d'oxygène, et inversement proportionnelle au degré de maturité de la rétine.

2° Facteurs influençant l'effet oblitératif :

α) degré de maturité de la rétine : en utilisant des concentrations d'oxygène capables de façon certaine de provoquer une vaso-oblitération totale, ASHTON et coll. ont montré que l'oblitération était totale ou sévère de 1 à 14 jours, faible de 15 à 21, douteuse ou nulle au-dessus de 22 jours : au fur et à mesure que la circulation rétinienne se développe, l'oxygène a de moins en moins d'effet, et, à partir de 21 jours, chez le chaton, l'oxygène ne produit pas d'oblitération significative.

Dans ces expérimentations, les vaisseaux postérieurs ont été les moins atteints, le processus commençant par la périphérie où se trouvent les vaisseaux les plus jeunes.

β) durée d'exposition : pour des concentrations élevées d'oxygène, l'effet oblitératif s'est montré proportionnel à la durée de l'exposition pour des expositions courtes (12, 24, 36 heures).

γ) concentration en oxygène. Le groupe le plus sensible s'est montré celui des animaux âgés de 1 à 14 jours. Pendant une durée d'exposition allant de 3 à 7 jours, différentes concentrations d'oxygène ont donné les effets suivants :

70-80 %	—————>	++++
35-55 %	—————>	+++
25-35 %	—————>	$\pm$ ou 0

Chez le chaton donc, des concentrations inférieures à 25-35 % semblent ne pas avoir d'effet.

3° Effets du retour à l'air. Deux effets se manifestent :

α) Ouverture des vaisseaux oblitérés. Après transfert à l'air, l'oblitération est irréversible dans la majorité des cas. Cependant, des vaisseaux peuvent se reperméabiliser, mais l'architecture est anormale, sans que l'on puisse définir des artères et des veines. Si une vaso-oblitération totale s'est produite, le résultat de cette reperméabilisation partielle ne suffit pas à assurer la nutrition de la rétine ; les vaisseaux s'atrophient et disparaissent progressivement.

β) Vaso-prolifération : si l'oblitération a été totale, la vascularisation recommence à partir de la région discale et est établie trois jours après le transfert à l'air ; la croissance a un caractère nettement anormal, très prolifératif. Au 18^e jour, la prolifération est extrêmement marquée, pousse même des bourgeons dans le vitré. Histologiquement, il apparaît une activité angioblastique intense dans les couches internes de la rétine avec extension dans le vitré, mais on ne note ni dégénérescence rétinienne, ni décollement. A long terme, après 5 mois environ, la rétine est presque entièrement revascularisée, les vaisseaux sont différenciés entre artères et veines, mais l'architecture diffère considérablement de la normale.

4° Facteurs influençant l'oblitération vasculaire :

α) Hyperoxie prolongée : l'oblitération se maintient aussi longtemps que l'animal y est soumis.

β) Hypoxie : pas de changement.

γ) Concentration de gaz carbonique : les auteurs n'ont pas remarqué de changement lors de l'accroissement de la pression partielle de CO₂ du mélange inhalé.

δ) Utilisation d'un vaso-dilatateur rétinien : les auteurs ont utilisé du Priscol, connu pour son effet vaso-dilatateur au niveau de la rétine humaine. Les résultats obtenus n'ont montré aucune influence sur l'effet vaso-oblitératif de l'oxygène.

ε) Utilisation d'un anticoagulant : pour ASHTON et coll. l'oblitération est permanente par adhérence des parois ou par thrombose, ce qui a motivé l'essai d'un anticoagulant, en l'occurrence le Tromexane, qui s'est révélé exercer un certain antagonisme, surtout immédiatement après le transfert de l'animal à l'air libre.

5° Effets de l'hypoxie. Les auteurs, relatant la croissance de la circulation rétinienne comme une réponse à un déficit localisé d'oxygène, ont exposé un animal à une hypoxie relativement modérée (15 % O₂) : ils ont obtenu un accroissement modéré de la prolifération, ce qui semblerait confirmer cette théorie.

Ces expérimentations, selon les auteurs, ont montré un parallélisme étroit avec l'observation des enfants prématurés soumis à l'hyperoxie. Sur les chatons, l'oxygène a provoqué une vaso-oblitération à des concentrations de plus de 25-35 %, effet connu chez l'homme adulte et chez le prématuré. Après transfert à l'air, il s'est produit une réouverture des vaisseaux oblitérés, ainsi qu'une revascularisation, établie de façon anormale au bout de trois jours, paraissant se normaliser à long terme.

D'autres auteurs se sont penchés sur le problème. PATZ et coll. ont observé des lésions de fibroplasie rétrolentale au stade I en exposant des souriceaux nouveau-nés, des chatons et des chiots à 70-80 % d'oxygène. Ils ont décrit de plus une activité proliférative chez des animaux soumis à l'hyperoxie.

Pour ASHTON, ces phénomènes seraient à attribuer à l'influence de lésions pulmonaires provoquant une hypoxie relative, car des animaux maintenus à l'hyperoxie sans lésions pulmonaires ne présentent pas cette activité. Ces faits viennent confirmer les observations de BEDROSSIAN pour qui la FRL se déclare, dans la grande majorité des cas, peu après la cessation de l'hyperoxie.

Toujours en 1954, ASHTON et COOK ont étudié les modalités de la vaso-oblitération rétinienne, chez le chaton nouveau-né, par des méthodes d'observation directe. Cette expérimentation, ayant porté sur 22 chatons et 1 chat adulte, a montré que, pour des concentrations suffisantes :

1° L'oxygène n'a pas d'effet observable chez le chat adulte.

2° Chez le chaton, on peut constater des effets immédiat et retardé :

— Immédiat : vaso-constriction et oblitération capillaire se développent après 5 minutes, suivies, 10 minutes plus tard, d'une reperméabilisation.

— L'effet retardé intervient environ 5 heures et demie après par une vaso-oblitération, totale à la 8^e heure.

GYLLENSTEN et HELLSTRÖM, en 1952, en soumettant des souriceaux à terme à 100 % d'oxygène de façon intermittente, ont produit des altérations oculaires dans 1/3 des cas : hémorragies dans le vitré, derrière l'iris et dans la chambre antérieure, hyperplasie de la tunica vasculosa lentis, décollement et soulèvement rétiens.

En 1954, les auteurs ont expérimenté sur des souriceaux à terme, en utilisant trois méthodes : exposition intermittente à raison de 2 jours d'O₂ pour 1 jour d'air pendant 5 à 18 jours, exposition continue allant de 2 à 16 jours, exposition continue pendant 5 jours suivie de transfert rapide à l'air. La concentration d'oxygène utilisée était de 98 à 100 %. Les résultats en ont été les suivants :

1° Lors de l'exposition intermittente, les auteurs ont noté une persistance et une prolifération marquées des branches de l'artère hyaloïde, avec dans 1/3 des cas des hémorragies coniformes primitivement localisées dans le vitré primaire, puis dans le secondaire ; les altérations ont été proportionnelles à la durée d'exposition. Quelques soulèvements rétinien ont également été rencontrés.

2° Lors de l'exposition continue de 2 à 16 jours, il s'est manifesté une prolifération excessive des branches de l'artère hyaloïde en même temps qu'une inhibition de la croissance vasculaire dans la couche des fibres nerveuses, malgré la présence fréquente de bourgeons de cellules endothéliales.

3° Lors de l'exposition continue de 5 jours suivie du transfert rapide à l'air ambiant, la mortalité s'est élevée à 60 %, la mort survenant la plupart du temps peu après le transfert à l'air. Pendant les premiers jours après le transfert, il s'est produit une dilatation vasculaire affectant la région irienne ; les vaisseaux ultérieurement sont devenus tortueux et hyperplasiques. Egalement dilatation et prolifération progressive des vaisseaux hyaloïdes rétrolentaux et des vaisseaux rétinien dans le vitré, avec souvent des hémorragies des deux systèmes vasculaires. La rétine a montré des irrégularités, des proliférations et des soulèvements progressifs ; ultérieurement elle est devenue atrophique.

Dans le même temps, les hautes concentrations d'oxygène utilisées ont provoqué au bout de 2 à 3 jours des altérations pulmonaires significatives probablement génératrices d'hypoxie.

D'après les auteurs, ces résultats concordent avec ceux de ASHTON chez le chaton : sur le souriceau, l'exposition à de hautes concentrations d'oxygène provoque une persistance et une prolifération du système hyaloïde et une inhibition du système rétinien. Le retour à l'air s'accompagne d'altérations analogues à celles des stades précoces de la

FRL chez l'homme, et dont la cause semble devoir être rapportée à une hypoxie provoquée tant par le retour à de basses concentrations d'oxygène qu'à des lésions pulmonaires secondaires à l'hyperoxie.

HELLSTRÖM, en 1955, a étudié les effets de différentes concentrations d'oxygène sur l'œil du souriceau à terme dans le but de savoir s'il existe un seuil au-dessous duquel les effets toxiques de l'oxygène disparaissent. Les concentrations étaient de 30, 40, 50, 60, 70, 80 % ; les expositions étaient limitées à 5 jours suivis d'exposition à l'air 10 jours, ou de durée plus longue, 30 jours. Les résultats sont mentionnés dans le tableau ci-après :

Concentration d'oxygène en pourcentage	30	40	50	60	70	80
Courte exposition						
Nombre d'animaux	10	10	32	23	16	10
Nombre de cas d'anomalies portant sur un œil	0	3	21	22	13	10
Nombre de cas d'anomalies bilatérales	0	1	13	18	11	10
Exposition de 30 jours						
Nombre d'animaux	16	22	15	13	14	14
Nombre de cas d'anomalies portant sur un œil	0	3	14	13	14	14
Nombre de cas d'anomalies bilatérales	0	1	10	13	12	13

Ces résultats montrent l'existence d'un seuil chez le souriceau, et concordent avec ceux de ASHTON chez le chaton où il est de 25 à 35 %.

En 1955 également, HELLSTRÖM a étudié les effets de l'exposition intermittente et prolongée à de hautes concentrations d'oxygène chez le souriceau. Les altérations ont été

principalement localisées à la rétine, sous la forme la plus constante et évidente d'une atrophie des différentes couches de la rétine. A mesure que la gravité de l'atteinte s'est accrue, les lésions se sont étendues des couches internes aux couches externes, allant même jusqu'aux cellules visuelles, la rétine étant réduite à quelques rangées de cellules ayant perdu leur ordonnancement habituel. Dans quelques cas, il s'est produit des décollements superficiels, l'espace sous-rétinien étant envahi de cellules pigmentaires, dérivées de l'épithélium pigmentaire.

A la même époque, ASHTON et COOK ont pu remarquer, grâce à l'observation directe, que l'effet vaso-oblitératif intense provoqué par de hautes concentrations d'oxygène sur les vaisseaux rétiniens en plein développement du chaton à terme pouvait être aboli par le décollement rétinien : les vaisseaux oblitérés se rouvrent dès que le décollement commence. Ces phénomènes ont été observés pour des expositions ayant duré au maximum douze heures trente, aussi les auteurs ont-ils voulu savoir si les résultats seraient identiques pour une exposition plus longue. Ils ont donc effectué deux expérimentations en provoquant un décollement des rétines droites par des procédés mécaniques et en examinant les deux yeux :

— Pour des expositions de quatre jours suivies du sacrifice de l'animal, les résultats antérieurs ont été confirmés.

— Pour des expositions de quatre jours suivies de transfert à l'air pendant 18 à 28 jours, il s'est produit des proliférations identiques à celles observées dans le décollement seul.

En 1961, ASHTON et BLACH ont repris sur le raton les expériences qu'ASHTON et coll. avaient entreprises chez le chaton en 1954, et les résultats obtenus ont été extrêmement différents. Les mêmes modalités expérimentales ont été utilisées, et les résultats sont les suivants :

— Hyperoxie sans transfert à l'air :

- élargissement de la zone acapillaire péri-artérielle provoquant l'apparition d'un aspect stellaire au niveau du pôle postérieur ;
- absence de développement du réseau capillaire profond chez les ratons les plus jeunes. Chez les ratons plus âgés, où ce réseau était présent, il s'est produit une oblitération.

— Hyperoxie suivie du transfert à l'air :

- la zone acapillaire péri-artérielle est devenue normale ; les vaisseaux superficiels oblitérés au niveau du pôle postérieur ne se sont ni réouverts, ni reformés ;
- par contre, les vaisseaux profonds, arrêtés dans leur développement ou oblitérés se sont redéveloppés en se dirigeant vers le centre de la rétine.

— De façon générale, il n'y a pas eu de proliférations anormales dans la rétine ou dans le vitré, pas de persistance ou de prolifération du système hyaloïde, et les vaisseaux rétiniens du rat adulte n'ont pas été affectés.

En 1962, ASHTON et PEDLER ont étudié les effets de l'hyperoxie sur les cellules endothéliales des vaisseaux rétiniens en voie de développement du chaton par des méthodes nouvelles de digestion enzymatique (pepsine - trypsine) et par la microscopie électronique. Les auteurs ont montré lors de l'hyperoxie la dégénérescence sélective des vaisseaux rétiniens, et pour eux le phénomène est dû à une atteinte directe de l'endothélium capillaire.

De cet ensemble de fait, cliniques et expérimentaux, il se dégage les grandes lignes suivantes :

Chez l'homme, selon les conditions de pression et de longueur d'exposition, les effets de l'hyperoxie peuvent être diamétralement opposés, nocifs ou bénéfiques. Une

récente communication de PERDRIEL et CRETON attribue certains cas d'hémorragies maculaires, survenues chez des pilotes de chasse, à l'hyperoxie.

Chez le prématuré, la fibroplasie rétrolentale doit être rattachée à l'hyperoxie, ou plutôt à l'anoxie relative succédant à l'hyperoxie. Le seuil d'apparition des troubles est très bas, et ceux-ci surviennent d'autant plus fréquemment que le poids à la naissance est plus faible.

Chez l'animal nouveau-né, l'atteinte rétinienne est analogue à celle du prématuré ; elle est différente selon l'espèce envisagée. Le point commun est que l'atteinte est inversement proportionnelle au degré de maturité de la rétine.

Chez l'animal adulte, l'oxygène peut provoquer des décollements rétiens, ou des dégénérescences touchant, de façon sélective, la couche des cellules visuelles.

CHAPITRE V

HYPEROXIE ET ELECTRORETINOGRAMME

ETUDE FONCTIONNELLE

Les effets de l'hyperoxie sur l'électrorétinogramme, assez peu étudiés jusque vers les années 1950, sont cependant significatifs. Les expérimentations sur la toxicité de l'oxygène ont surtout porté sur des rétines de mammifères du type E pur, comme par exemple le lapin, ou E mixte comme l'homme. Dans ces deux variétés de rétines, les tracés électrorétinographiques produits par des stimuli lumineux relativement prolongés fournissent une courbe caractéristique, reflet de l'activité fonctionnelle rétinienne :

1° Un premier accident formé d'une légère déflexion négative et qui est l'onde a ;

2° L'onde a est suivie immédiatement d'une onde b+ positive rapide et très ample, à qui succède une onde b— négative ;

3° Après le déclin de l'onde b—, il apparaît une nouvelle onde positive c, beaucoup plus lente et moins ample ;

4° Cette dernière est brusquement tronquée par une déflexion terminale, l'onde d, très peu marquée dans les rétines du type E, bien individualisée dans les rétines à cônes du type I.

Pour GRANIT, cette courbe représente la somme globale de trois composantes nommées PI, PII, PIII, d'après leur ordre de disparition sous l'influence d'une narcose progressive à l'éther. Des enregistrements simultanés des potentiels du nerf optique ont montré que :

1° PI, responsable de l'onde c, ne se traduit par aucune décharge dans le nerf optique. On admet qu'elle puisse être en relation avec le système des bâtonnets car elle est absente dans les rétines exclusivement à cônes, et qu'elle disparaît si l'œil est adapté à la lumière.

2° PII, responsable de l'onde b, est liée aux processus aboutissant à l'excitation des fibres du nerf optique. Pour GRANIT, son point de départ se situe au niveau des synapses entre les cellules bipolaires. D'après THERMAN'S elle est déprimée par l'anoxie. KARPE et ADRIAN insistent sur le fait qu'elle reflète l'activité des bâtonnets.

3° PIII est responsable de l'onde a. Pour GRANIT, les cellules visuelles provoquent PIII, et plus particulièrement les cônes, car PIII est très marquée dans les rétines du type I où prédominent les cônes.

NOELL, en 1954, a tenté de localiser les différents éléments de l'électrorétinogramme (E.R.G.) en utilisant des substances chimiques susceptibles de léser sélectivement différentes parties de la rétine. C'est ainsi que l'iodate de sodium, détruisant l'épithélium pigmentaire, provoque une diminution très nette de l'onde c, et que l'acide mono-iodacétique, qui lèse les récepteurs sensoriels, provoque les mêmes phénomènes sur les ondes a et b. Donc pour NOELL :

1° L'onde c prend naissance à partir de différences de potentiel entre deux milieux séparés par l'épithélium pigmentaire.

2° Les ondes a et b prennent naissance entre les segments externes des cônes et des bâtonnets et la couche synaptique (couche plexiforme externe).

Ces travaux ont été repris en 1956 par BABEL et ZIV avec des résultats identiques.

Parmi les auteurs qui ont étudié l'action de l'hyperoxie sur l'ERG humain, ALPERN et coll. ont, en 1955, comparé l'ERG pendant la respiration normale et l'hyperventilation. Le résultat de ces expérimentations, portant sur deux sujets jeunes, adaptés à l'obscurité, avec des stimuli d'intensité modérée ($1,1.10^3$ trolands) ou élevée ($1,1.10^5$ trolands) a été le suivant :

— A intensité modérée, quand l'onde a n'apparaissait pas, l'hyperventilation était associée à un accroissement significatif de b.

— A intensité élevée, elle était associée à une diminution de a et à une augmentation de b.

D'après les auteurs, ceci montre que, pendant l'hyperventilation, l'ERG humain, qui, si l'éclair est intense, est du type I, prend la forme du type E : l'hyperventilation provoque la réduction de la composante PIII de GRANIT. La question se pose de savoir si la cause en est une hyperoxie locale modérée, si elle est due à l'hypocapnie résultant de l'hyperventilation.

En 1956, HELLSTRÖM, dans le but d'étudier la rétine immature chez des animaux pendant l'exposition continue à l'oxygène, s'est adressé à l'électrorétinographie. L'auteur a utilisé des chatons pour de courtes et de longues expositions :

1° Courtes expositions (12 heures à 100 % d'oxygène) : les ERG ont été observés chez 14 animaux âgés en moyenne de 14 jours, âge où de fortes concentrations d'oxygène sont capables de provoquer des effets sévères, comme l'a montré ASHTON.

A cet âge, selon ZETTERSTRÖM, l'ERG consiste en une petite onde b, et les courtes expositions n'ont entraîné que de légères variations en plus ou en moins de l'onde b, ou n'ont provoqué aucune modification.

2° Lors des longues expositions, les chatons ont été placés sous oxygène 12 heures après la naissance et y sont restés de 21 à 28 jours, à la concentration de 70 % d'oxygène, ce qui provoque une vaso-oblitération complète. Dix-huit animaux ont été examinés. Le type d'ERG observé a été négatif, selon la classification de KARPE, et plusieurs degrés de négativité ont pu être démontrés : les ERG sont passés progressivement du type négatif + au type négatif —, l'onde a s'accroissant progressivement, en même temps que l'onde b décroissait. Ultérieurement s'est manifestée une tendance à la normalisation, et l'auteur en a conclu que la négativité est « au moins partiellement réversible ».

3° Longues expositions chez des chatons plus âgés (3 à 4 semaines), placés dans les mêmes conditions d'expérience. Sur les 5 animaux examinés, 8 yeux étaient normaux, 1 œil montrait une onde a profonde, un autre œil montrait une onde b super-normale.

Ces ERG du type négatif +, avec leur tendance vers le négatif — peuvent être considérés, à la lueur des travaux de HENKES, comme la réponse à une thrombose des branches de l'artère centrale puis du tronc de l'artère elle-même, ce qui concorde avec l'aspect des colorations d'ASHTON et coll. La tendance à la normalisation, observée après le retour à l'air ambiant, montre une restauration de la fonction rétinienne, en dépit des proliférations anormales qui se produisent alors.

Dans une série d'expérimentations publiées en 1955, NOELL a étudié chez le lapin adulte les effets de trois agressions : par l'hyperoxie, les rayons X et certaines substances chimiques comme l'iodate de sodium et l'acide mono-iodacétique, en se basant sur l'électrorétinogramme pour apprécier l'état fonctionnel de la rétine, contrôlé ensuite par l'histologie :

1° Sur des lapins de Néo-Zélande, soumis à de hautes intensités de rayonnements, l'ERG a disparu 10 minutes

après une exposition de 18 minutes. Pour des intensités plus faibles, l'atteinte a porté sur l'onde b. Dans tous les cas où l'ERG a disparu, l'histologie a objectivé la mort des cellules visuelles au bout de 10 heures.

Des expériences sur des singes ont montré une plus grande résistance des cônes par rapport aux bâtonnets.

2° L'auteur a également soumis des lapins à l'hyperoxie à des concentrations de 60 à 100 % à la pression ambiante. L'atteinte a porté sur les trois ondes a, b et c. Une atténuation significative a été obtenue entre 20 et 36 heures à 100 % d'oxygène, entre 50 et 90 heures à 75-80 %, et de façon variable après 100 heures à 60-65 %.

L'effet a été entièrement réversible si l'exposition a été arrêtée à un stade précoce, mais cette réversibilité a été faible ou absente en cas d'inhalation prolongée. Dans ce dernier cas, les coupes ont montré une dégénérescence sélective des cellules visuelles, les cônes paraissant cependant plus résistants que les bâtonnets.

3° L'utilisation de l'acide iodacétique à doses appropriées provoque en quelques heures la mort des cellules visuelles, à l'exclusion des autres couches de la rétine, et la disparition de l'ERG. Ici encore, les cônes ont paru plus résistants.

La théorie de GERSHMAN sur la communauté d'action des rayons X et de l'oxygène est confirmée expérimentalement par ces travaux. Le lapin adulte, il est vrai, est un animal de choix pour étudier les effets de l'hyperoxie car sa rétine présente, de tous les animaux connus, la plus forte consommation d'oxygène par unité de poids d'après PRINCE. Chez le lapin, il se produit une augmentation très rapide de la consommation d'oxygène rétinienne entre le 12^e et le 20^e jour de la vie, et les cellules visuelles des animaux les plus jeunes résistent le mieux à l'oxygène, probablement en raison de leur consommation relativement faible. La rétine du lapin contient de nombreux enzymes :

au niveau de l'épithélium pigmenté, de l'isocitrate déshydrogénase, de la malate déshydrogénase, des enzymes sulfhydriles ; au niveau des couches externes, du glucose 6 phosphate déshydrogénase, du 6 phosphogluconate déshydrogénase. De plus, ses cellules rétinienne et plus particulièrement les bâtonnets, contiennent des lipoprotéines. Le mécanisme de la toxicité de l'oxygène à ce niveau est un reflet du mécanisme de sa toxicité générale, en particulier par destruction des enzymes sulfhydriles ou par formation de radicaux libres. Ces deux hypothèses d'ailleurs ne sont pas contradictoires (cf. pages 27-29) mais complémentaires, les enzymes sulfhydriles s'opposant à la formation des radicaux libres ou les réduisant jusqu'à ce que le mécanisme soit débordé, ce qui amène à la formation de lipoperoxydes toxiques. Deux modes d'action de l'hyperoxie seraient donc possibles :

1° Formation de lipoperoxydes au niveau des cellules visuelles avec modification de la structure des membranes cellulaires pouvant amener des désordres électrolytiques.

2° Blocage de la glycolyse par destruction des enzymes sulfhydriles qui interviennent dans ce mécanisme.

L'on sait que la vitamine E est un puissant anti-oxydant et qu'elle préserve les acides gras insaturés du rancissement aldéhydrique. Expérimentalement, KANN et coll. ont montré qu'une déficience en vitamine E chez des souris exposées à l'hyperoxie s'accompagnait d'effets plus intenses que chez les souris pourvues en vitamine E, et que les taux de lipoperoxydes suivaient les mêmes variations.

L'acide iodacétique est connu pour sa propriété de bloquer la glycolyse, et NOELL a montré, au niveau de la rétine, une diminution de la glycolyse après injection de l'acide mono-iodacétique. Les effets histologiques et électrorétinographiques de l'hyperoxie se superposant à ceux de cet acide, on peut penser par analogie que l'oxygène inhibe la glycolyse au niveau de la rétine ; la présence d'enzymes sulfhydriles glycolytiques à ce niveau renforce cette hypothèse.

En 1963, PERDRIEL et coll. ont étudié l'influence de l'oxygène sur l'ERG humain. Ils ont constaté que :

— en hypoxie modérée, il n'existe aucune modification des tracés ;

— en cas de décompression explosive on enregistre une diminution retardée de l'amplitude de l'onde b.

— en hyperoxie, après respiration pendant 50 minutes d'une concentration à 100 % d'oxygène, la méthode dynamique de JAYLE a permis de différencier le comportement des deux systèmes rétinien : augmentation des composantes photopiques, dépression des réponses scotopiques. A ce sujet, l'onde a est divisée en deux accidents, a_1 et a_2 , et b, en x et b proprement dite. A_1 et x sont considérés comme les composantes négative et positive d'un ERG photopique car elles sont prépondérantes au début de l'adaptation à l'obscurité. Elles cèdent le pas, à mesure que se produit l'adaptation, à a_2 et b, considérés comme les composantes scotopiques.

Les mêmes auteurs ont soumis des lapins à différentes concentrations d'oxygène et en ont tiré la conclusion que les résultats obtenus en atmosphère suroxygénée à 95 % sont superposables à ceux de NOELL :

1° De la 4^e à la 12^e heure, diminution de voltage des ondes a et b ;

2° Entre la 12^e et la 32^e heure, le tracé devient subnormal ;

3° Après la 32^e heure, il tend vers l'extinction.

Par contre, ceux des lapins qui ont respiré de l'oxygène à des taux inférieurs à 80 % ont présenté une augmentation temporaire des voltages suivie d'un retour aux valeurs précédant l'expérience. Ceci ne concorde pas avec les travaux de NOELL pour qui les effets étaient parfois irréversibles à des concentrations d'oxygène égales à 60 %. Les conditions expérimentales ont pu ne pas être exactement

semblables et si les résultats sont identiques pour des taux d'oxygène à 100 %, ils diffèrent pour des taux inférieurs. Cette différence est peut-être due au fait que l'enregistrement électrorétinographique nécessitait la sortie momentanée des animaux pendant 1/2 heure au cours de l'expérimentation de PERDRIEL et coll., ce qui permettait une inhalation d'air ambiant susceptible de réduire les altérations électrorétinographiques.

Contribution personnelle : Etude du rôle protecteur de la vitamine C sur les altérations électrorétinographiques du lapin soumis à l'hyperoxie.

Les données expérimentales recueillies chez l'homme et le lapin montrent chez le premier des altérations électrorétinographiques réversibles survenant au bout d'une heure, chez le second de graves altérations, parfois définitives après des expositions de longue durée. L'oxygène pouvant être utilisé par des cosmonautes pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines, il a paru intéressant de tenter de protéger la rétine du lapin contre les effets de l'hyperoxie par la vitamine C. Ce corps possède, sous la forme d'acide ascorbique, un intense pouvoir réducteur, réduisant à froid la liqueur de Fehling, le nitrate d'argent neutre, pour donner de l'acide déhydroascorbique, réaction d'oxydo-réduction essentielle et réversible. Un des rôles essentiels de l'acide ascorbique paraît être, d'après WURMSER et LOURERIO, la régulation du potentiel d'oxydo-réduction cellulaire à un niveau physiologique. Au niveau du cristallin, dans la cataracte expérimentale qui peut annuler l'ascorbie cristallinienne, le potentiel d'oxydo-réduction passe de + 87 mv à + 166 mv (chiffres empruntés à REISS et coll.).

L'expérimentation qui a eu lieu au Centre Principal d'Expertise Médicale du Personnel Navigant de Paris, a porté sur quatre lapins adultes d'un poids moyen égal à $2,135 \text{ kg} \pm 100 \text{ g}$.

Implantation des électrodes : en raison de l'impossibilité de placer sur le lapin des électrodes semblables à celles utilisées chez l'homme, il est nécessaire d'utiliser une méthode d'implantation d'électrodes sur la boîte crânienne : deux électrodes occipitales, une frontale et une électrode préorbitaire à la terre. L'implantation s'est effectuée après anesthésie générale au nembutal à 5 % à raison de 1/2 ml dans la veine marginale de l'oreille et 1,5 ml en intrapéritonéale, et après anesthésie locale à la novocaïne ce qui peut entraîner de petites hémorragies faciles à réduire par cautérisation. On place quatre petites vis en laiton de taille telle que leur pointe vienne affleurer la pachyméninge. Les vis sont reliées à une broche mâle à quatre plots, scellée par du ciment à prise rapide et étayée sur les côtés par une vis supplémentaire.

Matériel d'enregistrement : il se composait des appareils suivants :

— un photostimulateur, appareil fournissant une source blanche (tube à vapeur de mercure), au rythme d'un éclair par seconde, de durée 10 millisecondes, c'est-à-dire explorant uniquement les ondes a et b de l'électro-rétinogramme, avec éclaircissement de 300 lux à 10 cm.

— un appareil enregistreur avec oscillographe à jet d'encre, possédant une vitesse de déroulement de 200 mm/seconde, avec filtre pour les fréquences supérieures à 1500 cycles/seconde. La constante de temps étant réglée à 0,7, les coordonnées étaient les suivantes : en ordonnées : 1 cm = 200 μ volts, 1 mm = 20 μ volts ; en abscisses : 200 mm = 1 seconde, 1 mm = 5 m/secondes.

Position des chaînes : quatre stylets étaient utilisés :

Chaîne 1 : cellule photoélectrique ;

Chaîne 2 : œil gauche — électrode frontale gauche ;

Chaîne 3 : œil gauche — électrode occipitale droite ;

Chaîne 4 : frontale gauche — occipitale gauche.

Protocole expérimental : Pendant cinq jours successifs, on pratique des injections de 500 mg d'acide ascorbique par voie intrapéritonéale sur trois des quatre lapins, le quatrième servant de témoin. Les lapins implantés sont au troisième jour placés deux par deux dans des enceintes en surpression légère où circule en circuit fermé de l'oxygène à 96 % humidifié par barbotage ; le gaz carbonique est absorbé par de la potasse en solution, renouvelée régulièrement. Les taux d'oxygène ont été vérifiés par l'analyseur paramagnétique de BECKMAN ; le gaz carbonique s'est maintenu à des taux très bas.

— Un premier ERG a été pratiqué après anesthésie cornéenne avant l'exposition à l'hyperoxie.

— Le second après six heures.

— Le troisième après 24 heures.

— Le dernier à la fin des 48 heures, les lapins devant être sortis des enceintes pendant 1/4 d'heure environ. Les valeurs enregistrées ont été la somme arithmétique des ondes a et b (en microvolts), moyenne de 50 complexes :

	Avant O ₂	6 heures O ₂	24 heures O ₂	48 heures O ₂	Pourcentage décroissance à la 48 ^e heure
Lapin n° 1	270 μ v	168,4 μ v	159,4 μ v	74,4 μ v	72,4 %
Lapin n° 2	316 μ v	285 μ v			
Lapin n° 3	304 μ v	372 μ v	392 μ v	260 μ v	14,4 %
Lapin n° 4 témoin	184 μ v	196 μ v	141,6 μ v	110 μ v	40,2 %

Ces expériences n'ont pas apporté la confirmation d'une activité protectrice de la vitamine C contre les effets de l'hyperoxie, pour plusieurs raisons :

— nombre insuffisant d'animaux d'expérience, dont le second a présenté de la souffrance cérébrale, ce qui a rendu les tracés ininterprétables ;

— ennuis d'expérimentation, une enceinte ayant présenté des fuites. De ce fait, le taux n'a pu être maintenu constamment à 96 %, mais n'est jamais tombé au-dessous de 70 %. Il s'agit des animaux 3 et 4, où cependant le pourcentage de décroissance du n° 3 est plus faible que celui du n° 4 témoin.

Cependant, en comparant les résultats du n° 1 avec ceux obtenus par NOELL et PERDRIEL, l'on peut constater, dans notre expérimentation, qu'à la quarante-huitième heure le pourcentage de décroissance est de 72,4 %, alors que chez eux il tend vers 100 %.

De même, en comparant entre eux les résultats des n° 3 et 4, la décroissance du n° 3 est nettement moins importante que celle du n° 4 (témoin).

Il semblerait donc que la vitamine C puisse jouer un rôle protecteur contre les effets de l'hyperoxie.

CONCLUSIONS

Dans une première partie, nous avons rapidement passé en revue les applications de l'oxygénothérapie, les effets de l'oxygène sur l'organisme et différentes théories sur les mécanismes de sa toxicité, en insistant sur les théories enzymatique et radicalaire.

Dans une seconde partie, après un rappel physiologique, nous avons tenté de schématiser les effets de l'oxygène sur l'appareil oculaire et plus particulièrement sur la rétine, tant du point de vue ophtalmoscopique qu'histologique.

Chez l'homme adulte, nous avons vu que différentes concentrations d'oxygène appliquées pendant des temps différents peuvent provoquer des effets diamétralement opposés, comme le rétrécissement important ou l'élargissement du champ visuel.

Chez l'animal adulte l'hyperoxie ne paraît pas avoir d'effets toxiques au niveau de l'appareil oculaire. Cependant, des auteurs ont pu provoquer des lésions oculaires avec décollement de la rétine chez le chien.

Sur l'œil immature, la littérature est extrêmement riche. Nous avons respecté un ordre chronologique pour faire apprécier l'individualisation de la fibroplasie rétrolentale et les résultats des études très nombreuses qu'elle a fait naître chez l'animal.

Différentes théories ont tenté d'expliquer la fibroplasie. La plus admise, quoique controversée, est celle de l'anoxie suivant la cessation brusque de l'hyperoxie. Il semble exister un seuil au-dessus duquel la FRL survient avec une plus grande fréquence. Les travaux effectués chez l'animal ont beaucoup contribué à élucider la pathogénie de la fibroplasie rétrolentale des prématurés. Ils ont montré l'existence d'une « spécificité » de l'atteinte, les différentes espèces animales réagissant de manière différente et, dans chaque espèce, les altérations sont inversement proportionnelles au degré de maturité.

Dans un dernier chapitre consacré à l'électrorétinogramme, nous avons envisagé l'atteinte oculaire d'un point de vue fonctionnel. Sur l'œil immature, l'aspect des ERG confirme l'aspect histologique décrit au chapitre précédent. L'électrorétinographie a permis de comparer les effets fonctionnels et structuraux de l'hyperoxie à ceux des rayons X et de l'acide mono-iodacétique, qui portent en faveur de l'identité d'action de l'oxygène et des rayons X.

Notre contribution personnelle à ces problèmes a été d'étudier la protection de la rétine du lapin contre l'hyperoxie par l'acide ascorbique supposé agir comme régulateur du potentiel d'oxydo-réduction en inhibant la formation de radicaux libres. Ces expériences préliminaires semblent montrer un effet protecteur contre l'hyperoxie, mais notre expérimentation par trop limitée ne permet pas de généraliser ce rôle bénéfique de la vitamine C.

A l'heure actuelle, où l'oxygène est appelé à servir d'ambiance dans les capsules spatiales et à être utilisé sous fortes pressions en thérapeutique, la possibilité d'une atteinte oculaire ne doit pas être méconnue. Un essai thérapeutique récent illustre bien les effets souvent inégaux de l'hyperoxie : ROYER, en 1965, se basant sur les propriétés de l'oxygène à l'égard des néovaisseaux rétinien, a tenté de traiter la rétinopathie diabétique au stade des néoformations vasculaires par l'oxygénothérapie hyperbare : la vaso-oblitération escomptée n'a pas eu lieu.

Le Président de Thèse :
Pr PAUFIQUE.

Vu et Permis d'imprimer
Lyon, le 8 décembre 1965.

Vu le Doyen :
J.-François CIER.

Le Recteur,
Président de l'Université :
P. LOUIS.

AUTEURS ET TEXTES CITES

- ASHTON (N.). — La vascularisation de la rétine à l'état normal et pathologique. *Am. J. Ophtal.*, 44, 4, p. 7-17. Cité par PERDRIEL.
- BAKKER (A.). — Some researches on the respiration of the cornea in albino rats. *Brit. J. Ophtal.*, 31, p. 100-108, 1947. Cité dans BEEHLER : Oxygen and the eye.
- BECKER-FREYSENG. — Physiological and pathophysiological effects of increased oxygen tension. *German Aviation Med. World War*, vol. 1, chap. XE, p. 493-525.
- BINET (L.) et BOCHET (M.). — Le séjour prolongé dans l'oxygène pur. *Biol. Méd.*, XL, p. 85-95, 1955.
- COMROE (J.-H.), DRIPPS (R.-D.), DUMKE (P.-R.) and DEMING (M.). — Oxygen toxicity. *J.A.M.A.*, 128, p. 710-717, 1954. Cité dans BEEHLER.
- CUSIK (P.-L.), BENSON (O.-O.) and BOOTHBY (W.-M.). — Effects of anoxia and of high concentrations of oxygen on the retinal vessels. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 15, p. 500-502, 1940. Cité dans BEEHLER.
- DAUTREBANDE (L.) et HALDANE (J.-S.). — *J. Physiol.*, 55, p. 296, 1921. Cité dans RALLON.
- GESELL (R.). — *Am. J. Physiol.*, 66, 5, 1925. Cité dans RALLON.
- GRANDPIERRE (R.) et FRANCK (C.). — Quelques recherches récentes sur l'hyperoxie. *Le Conc. Méd.*, 26, 1954.
- GRANIT (R.). — Sensory mechanisms of the retina. Londres, Oxford University Press, 1947, in *Thèse CHABOT (J.)*.

- HEALD (K.) and LANGHAM (M.-E.). — Permeability of the cornea and the blood aqueous barrier to oxygen. *Brit. J. Ophtal.*, 40, p. 705-720, 1956. Cité dans BEEHLER.
- KRAUSE (A.-C.) and GOREN (S.). — The effects of hypoxia and hyperoxia upon the oxygen tension in the vitreous humor of the cat. *Am. J. Ophtal.*, 42, p. 764, 1956. Cité dans BEEHLER.
- LAMBERTSEN (C.-G.), KOUGH (R.-H.), COOPER (D.-Y.), EMMEL (G.-L.), LOESCHKE (H.-H.) et SCHMIDT (C.-F.). — Oxygenotoxicity. Effects in man of oxygen inhalation at 1 and 3,5 atmospheres upon blood gas transport, cerebral circulation and cerebral metabolism. *J. Appl. Physiol.*, 5, 9, 1953. Cité dans RALLON.
- LORRAIN-SMITH. — The pathological effects to increase of oxygen tension in the air breathing. *J. Physiol.* (London), 29, p. 19-35, 1899. Cité dans RALLON.
- PARKINSON, in GRANDPIERRE. — Le mécanisme de la toxicité de l'oxygène.
- PEROT (P.-L.), STEIN (S.-N.) and SONNENSCHNIG (R.-R.). — Relations of cortical pH to hyperoxic convulsions. *Am. J. Physiol.*, 173, p. 158-159, 1953. Cité dans RALLON.
- PRIESTLEY (J.). — Experiments and observations on different kinds of air. London, *J. Johnson*, 1775. Cité dans RALLON.
- TABUSSE, in GRANDPIERRE. — Le mécanisme de la toxicité de l'oxygène.
- TERRY (T.-L.). — Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am. J. Ophtal.*, 25, p. 203-204, 1942. Cité dans BEEHLER.
- WURMSER et LOURERIO, in *Les vitamines*, THIERS (H.).
-

BIBLIOGRAPHIE

- COURNAND. — Le sort de l'oxygène dans le poumon. *L'hôpital*, 743 bis, p. 719-723, 1963.
- GRANDPIERRE. — Considérations sur l'hyperoxie. *L'hôpital*, p. 731-735, 1963.
- SADOUL. — Bases physiologiques de l'oxygénation en clinique humaine. *L'hôpital*, p. 737-745, 1963.
- VIC-DUPONT et RAPIN (M.). — L'oxygénothérapie dans les centres de réanimation respiratoire. *L'hôpital*, p. 748-751, 1963.
- MAYER. — L'oxygénothérapie en obstétrique. *L'hôpital*, p. 753-774, 1963.
- DELEUZE (R.). — Les indications cliniques de l'oxygène chez les brûlés. *L'hôpital*, p. 803-805, 1963.
- VERNANT (P.). — Oxygène et cardiopathies. *L'hôpital*, p. 809-819, 1963.
- HOUSSET (E.). — L'oxygène intra-artériel dans les artériopathies des membres. *L'hôpital*, p. 821-823, 1963.
- DUBOST (C.-H.) et DU BOUCHET (N.). — L'oxygène en chirurgie cardiaque. *L'hôpital*, p. 839-845, 1963.
- STRUMZA (M.-V.). — Emploi de l'oxygène en médecine aéronautique et cosmonautique. *L'hôpital*, p. 851-855, 1963.
- PERRIMOND-TROUCHET (R.). — L'oxygène chez les nageurs de combat. *L'hôpital*, p. 859-860, 1963.
- BOEREMA (I.). — L'oxygène sous pression hyperatmosphérique en chirurgie. *L'hôpital*, p. 909-910, 1963.
- NAHAS (G.-G.) et SANGER (C.). — Utilisation des tampons dans la prévention des accidents aigus de l'oxygénation hyperbare. *L'hôpital*, p. 911-919, 1963.

- ALPERN (M.), FARIS (J.) and ESKILDSSEN (P.). — Effect of hyper-ventilation on the human E.R.G. *Science*, 121, 3134, p. 101-102, 1955.
- ASHTON (N.). — Pathological basis of retrolental fibroplasia. *Brit. J. Ophtal.*, 38, p. 385-396, 1954.
- ASHTON (N.), WARD (B.) et SERPELL (G.). — Effect of oxygen on the developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Brit. J. Ophtal.*, 38, p. 397-432, 1954.
- ASHTON (N.) et COOK (C.). — Direct observation on the effect of oxygen on developing vessels : preliminary report. *Brit. J. Ophtal.*, 38, p. 433-440, 1954.
- ASHTON (N.) et COOK (C.). — Studies on developing retinal vessels. Influence of retinal detachment on oxygen vaso-obliteration. *Brit. J. Ophtal.*, 39, 8, p. 457-462, 1955.
- ASHTON (N.) and BLACH (R.). — Studies on developing retinal vessels. VIII. Effects of oxygen on the retinal vessels of the ratling. *Brit. J. Ophtal.*, 45, p. 321-340, 1961.
- ASHTON (N.) and PEDLER (C.). — Studies on developing retinal vessels. IX. Reaction of endothelial cells to oxygen. *Brit. J. Ophtal.*, 46, p. 257-276, 1962.
- BABEL (J.) et ZIV (B.). — Recherches sur les dégénérescences réti-niennes expérimentales. Etude histologique et électrorétino-graphique. *Ophthalmologica*, 132, 2, p. 65-75, 1956.
- BARTHÉLEMY (R.). — L'oxygène hyperbare et ses applications à la thérapeutique. *Toulouse Médical*, 65, p. 873-889, 1964.
- BEDROSSIAN (R.-H.). — Effect of oxygen weaning in retrolental fibro-plasia. *Arch. Ophtal. Chicago*, 50, p. 266-267, 1953.
- BEDROSSIAN (R.-H.), CARMICHAEL (P.) et RITTER (J.-A.). — Effect of oxygen weaning in retrolental fibroplasia. *Arch. Ophtal. Chicago*, 53, p. 514-518, 1955.
- BEEHLER (C.-C.), NEWTON (N.-L.), CULVER (J.-F.) et TREDICI (T.). — Ocular hyperoxia. *Aerospace Med.*, 34, p. 1017-1020, 1963.
- BEEHLER (C.-C.). — Oxygen and the eye. *Survey Ophtal.*, 9, 6, p. 549-560, 1964.
- BEHNKE (A.-R.), FORBES (H.) and MOTLEY (E.-P.). — Circulatory 114, p. 436-442, 1935.

- BERARDINIS (E. de). — The presence of a direct oxidative cycle in the retina. *Am. J. Ophtal.*, 50, p. 192, 1960.
and visual effects of oxygen at 3 atmospheres. *Am. J. Physiol.*,
- BERGOFKY (E.-N.). et coll. — Tissue oxygen and carbon dioxide tensions during hyperbaric oxygenation. *J.A.M.A.*, 189, p. 841-844, 1964.
- BERT (P.). — La pression barométrique. Paris, Masson édit, 1878.
- BIETTI (G.-B.). — L'action de l'oxygène sur les fonctions rétinienne ; son emploi en clinique. *Bull. Mém. Soc. Franç. Ophtal.*, 63, p. 195-210, 1950.
- BIETTI (G.-B.) et FERRARIS DE GASPARE (P.-F.). — Gli effetti dell'inalazione di ossigeno su zone scotomatose del campo visivo. *Atti. Soc. Oftal. ital.*, 11, p. 474-477, 1949.
- BIETTI (G.-B.). — Effects of experimentally decreased or increased oxygen supply in some opthalmic diseases. *Arch. Ophtal. Chicago*, 49, 5, p. 491-514, 1953.
- BINET (L.) et BOCHET (M.). — Oxygénothérapie. Paris, Masson édit., 1960.
- BOEREMA (I.). — High tension oxygen therapy. *Proc. Royal Soc. Med.*, 57, p. 817-818, 1964.
- CAMPBELL (K.). — Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia ; a clinical approach. *Ophtal. Lit. Lond.*, 5, 3, p. 427, 1951. Analyse.
- CARLI (J.). — Vision de nuit et masques inhalateurs. *Méd. aéronautique*, 4, p. 136-138, 1949.
- CHABOT (J.). — Contribution à l'étude physiologique et clinique des potentiels bioélectriques rétiens. *Thèse*, Bordeaux, n° 117, 1952.
- COLENBRANDER (M.-C.). — How can administration of oxygen rise to anoxaemia. *Ophtalmologica*, Basel, 130, 3, p. 220-223, 1955.
- DAGOGNET (F.). — Essai philosophique sur la thérapeutique médicale : l'évolution des idées sur l'oxygène et la cure d'air. *Thèse*. Lyon, 1958.
- DESIGNES (P.). — Consultations journalières en ophtalmologie, 1 vol., 158 p., Masson et Cie édit., p. 119-120, 1962.
- GERSHMAN (R.), GILBERT (L.), NYE (S.-W.), DWYER (P.) and FENN (W.-O.). — Oxygen poisoning and X radiation : a mechanism in common. *Science*, 119, 623, 1954.

- GERSHMAN (R.), NADIG (P.-W), SNELL (A.-C.) et NYE (S.-W.). — Effect of high oxygen concentrations on eyes of newborn in common. *Science*, 119, p. 623, 1954.
- GILBERT (D.-L.). — Atmosphere and Oxygen. *The Physiologist*, 8, 1, p. 9-34, 1965.
- GRANDPIERRE (R.). — Le problème de la toxicité de l'oxygène. Tiré-à-part. *Acta d'anesthésiologie*, 3, p. 54-72, 1955.
- GROGNOT (P.), CHOME (J.) et SENELAR (R.). — Etude expérimentale des réactions histologiques du poumon dans l'hyperoxie. *Anesthésie-Analgésie*, XII, 5, p. 900-913, 1955.
- GYLLENSTEN (L.) et HELLSTRÖM (B.). — Experimental approach to the pathogenesis of retrolental fibroplasia. I. Changes to the eyes induced by exposure of newborn mice to concentrated oxygen. *Acta paediatrica*, 43, suppl. 100, p. 131-147, 1954.
- HAUGAARD (N.). — Oxygen poisoning. XI. The relation between inactivation of enzymes by oxygen and essential sulfhydryl groups. *J. Biol. Chem.*, 164, 1, p. 265-270, 1946.
- HELLSTRÖM (B.). — Experimental approach to the pathogenesis of retrolental fibroplasia. V. Influence of the state of nutrition on oxygen-induced changes in the mouse eye. *Acta paediatrica*, 45, p. 43-57, 1956.
- HELLSTRÖM (B.). — Experimental approach to the pathogenesis of retrolental fibroplasia : VI. Influence of the oxygen concentration on the oxygen induced changes in the mouse eye. *Acta paediatrica*, 45, p. 295-308, 1956.
- HELLSTRÖM (B.-E.). — Experimental approach to the pathogenesis of retrolental fibroplasia. VII : Effect of oxygen exposure on the E.R.G. of the kitten. *Arch. Opht.*, 55, p. 211-220, 1956.
- HELLSTRÖM (B.). — Experimental approach to the pathogenesis of retrolental fibroplasia. VIII. The production of irreversible, severe eye-changes through intense and prolonged oxygen exposure in mice. *Acta paediatrica*, 45, p. 501-510, 1956.
- HENKES (H.-E.). — Etude E.R.G. dans les troubles circulatoires rétiens. *Arch. Ophtal. Chicago*, 51, 1, p. 42-53, 1954.
- HERVOUET (F.). — La rétine. *Leçons d'anatomie et de physiologie ophtalmologiques*, n° 24 et 25, éditées par les Laboratoires Dulcis, Monte-Carlo.

- HUGGERT (A.). — Appearance of the fundus oculi in prematurely born infants, treated with and without oxygen. *Acta Paediatrica*, 43, p. 327-336, 1954.
- JAYLE (G.-E.), BOYER (R.-L.) et CAMO (R.-L.). — L'électrorétinographie dynamique en ophtalmologie. Masson et Cie à Paris, 1 vol., 161 pages, 1959.
- KANN (H.-F.), MENGEL (C.-E.), SMITH (W.) et HORTON (B.). — Oxygen toxicity and vitamin E. *Aerospace medicine*, septembre 1964.
- KARPE (G.). — Les bases de l'électrorétinographie clinique. *Acta Ophthalmologica*. Suppl. XXIV, 1945. Analyse.
- KINSEY (V.-E.) et ZACHARIAS (L.). — Retrolental fibroplasia. *J.A.M.A.*, 139, p. 572, 1949.
- KINSEY (V.-E.). — Cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *Arch. Ophtal. Chicago*, 56, 2, p. 482-529, 1956.
- KUCHLER (G.), PILZ (A.), SICKEL (W.) et BAUEREISEN (E.). — Oxygen tension and the b. wave of the E.R.G. of the isolated frog eye. *Excerpta. Med. Physiol. Biochem. Pharm.*, 10, 7, p. 683, 1957. Analyse.
- LABORIT (H.) et BRUE (F.). — Oxygène en pression et processus d'oxydo-réduction. *Agressologie*, IV, 5, p. 469-477, 1963.
- Mc A. LEDINGHAM (I.). — New approaches to poisoning ; hyperbaric oxygenation. *Proc. Royal Soc. Med.*, 57, p. 807-809, 1964.
- MICHAELSON (I.-C.), HERZ (N.), LEWKOWITZ (E.) and KERTESZ (D.). — Effect of increased oxygen on the development of the retinal vessels. *Brit. J. Ophtal.*, 38, p. 577-587, 1954.
- MONSALLIER (J.-F.). — L'oxygénothérapie hyperbare. *La Revue du Praticien*, 14, p. 2439-2440, 1964.
- MULLINAX (P.-F.) and BEISCHER (D.-E.). — Oxygen toxicity in aviation medicine. An analysis of recent literature. *The Journal of aviation medicine*, 29, 9, p. 660-667, sept. 1958.
- NOELL (W.-K.), EICHEL (B.) and CIBIS (P.-A.). — Visual cells and pigment-epithelium after high intensity X radiation. *Fed. Proc.*, 13, 1, p. 106, 1954.
- NOELL (W.-K.). — Les origines de l'E.R.G. *Am. J. Ophtal.*, 38, 1, p. 79-93, 1954.

- NOELL (W.-K.). — Visual cell effect of high oxygen pressures. *Fed. Proc.*, 14, 1fi, p. 107, 1955.
- NOELL (W.-K.). — Metabolic injuries of the visual cell. *Am. J. Ophtal.*, 39, 4, I, p. 589-590; 1955.
- NOELL (W.-K.). — Metabolic injuries of the visual cell. *Am. J. Ophtal.*, 40, 5, II, p. 60-70, nov. 1955.
- OKHRIMENKO (V.-E.). — Oxygen therapy in some eye diseases. *Ophtal. Lit. Lond.*, 16, 3, p. 333, 1962. Analyse.
- PATZ (A.). — Oxygen inhalation in retinal arterial occlusion. A preliminary report. *Am. J. Ophtal.*, 40, 6, p. 789-795, déc. 1955.
- PERDRIEL (G.) et CRETON (R.). — A propos d'hémorragies maculaires apparues chez les pilotes de chasse fréquentant la haute altitude. Travail du Centre d'Expertise du P.N. de l'Aéronautique de Paris (Professeur PERDRIEL).
- PERDRIEL (G.), DESBORDES (P.), VIOLETTE (C.), FABRE (J.) et LEBLANC (M.). — Note concernant l'action de l'hyperoxie sur l'électrorétinogramme du lapin. *Bull. des Soc. Ophtal. Franç.*, LXV, 1, p. 25-29, janvier 1965.
- PHILLIPS (R.-E.). — The problem of oxygen toxicity in aviation. Traduction C.E.R.M.A. n° 1447 du 10-10-1961.
- PRINCE (J.-H.). — The rabbit in eye research. Editeur Charles C. Thomas, à Springfield, voir p. 407-417.
- RALLON (Max). — Contribution à l'étude de la nocivité de l'oxygène. *Thèse*. Paris, 1959.
- REYNIER (M.). — L'oxygène, facteur agressif et pathogène. *Agressologie*, V, 5, p. 491-509, 1964.
- ROKITSKAYA (L.-V.). — Oxygen therapy in disturbances of dark adaptation in patients with hypertensive vascular disease. *Am. J. Ophtal.*, 46, p. 787, 1958.
- ROYER (Y.). — La rétinopathie diabétique. *J. Méd Besançon*, 1, 1, p. 65-75, 1965.
- ROSENTHAL (C.-M.). — Changes in angioscotoma associated with inhalation of oxygen. *Arch. Ophtal.*, 22, p. 385-392, 1939.
- SOLE (P.). — Electrorétinographie théorique. *Thèse*, Clermont-Ferrand, 1965.
- TAKAHASHI (F.). — Influence of arterial oxygen tensions upon the dog E.R.G. *Ophtal. Lit. Lond.*, 16, 6, p. 789, 1962. Analyse.
- THIERS (H.). — Les vitamines. Masson et Cie, 1 vol., 620 p., 1956.

TABLE DES MATIÈRES

I. — PRÉAMBULE	13
II. — INTRODUCTION	15
III. — ACTION DE L'HYPEROXIE SUR L'ORGANISME	21
Mécanismes de la toxicité de l'oxygène	27
IV. — OXYGÈNE ET VISION	31
Effets de l'hyperoxie	
— sur l'œil adulte	32
chez l'homme	32
effets nocifs	33
effets bénéfiques	35
chez l'animal	37
— sur l'œil immature	39
fibroplasie rétrolentale	39
chez l'animal	42
V. — OXYGÈNE ET ÉLECTRORÉTINOGRAMME	53
Contribution personnelle	60
VI. — CONCLUSIONS	65
VII. — TEXTES ET AUTEURS CITÉS	69
VIII. — BIBLIOGRAPHIE	73

